

Bogotá, D.C., 13 de enero de 2020

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

REF.: SOLICITANTE: HANMI PHARM. CO. LTD
TÍTULO: "CONJUGADO DE ACCIÓN PROLONGADA DEL
AGONISTA TRIPLE RECEPTOR DEL GLUCAGÓN /GLP-1/GIP"
EXPEDIENTE: NC2018/0006986

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO OFICIO No. 9172

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. EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD (ART. 20 DECISIÓN 486 LITERAL (D))

El Examinador ha objetado las reivindicaciones 23 y 24, al considerar que no son patentables, por lo cual y para dar por superada esta objeción, el Solicitante las ha eliminado en el pliego de reivindicaciones que presenta en respuesta al oficio.

2. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

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

En respuesta a las objeciones del Examinador, el Solicitante ha modificado el capítulo reivindicatorio como se explica a continuación:

- Las reivindicaciones 1, 2, y 3 se han modificado y ahora incorporan nuevas características técnicas.
- Las reivindicaciones 4, 23 y 24 se han añadido.
- Las reivindicaciones 23 y 24 originales se han eliminado.
- Las dependencias de las reivindicaciones se han modificado de acuerdo a los cambios.
- El término “cisteína” de Xaa14, en la reivindicación 6 original, se ha modificado y reemplazado por “tirosina” debido a un error tipográfico.

Para más detalles, por favor encuentren adjunta la copia de trabajo del nuevo juego de reivindicaciones.

De otra parte y en respuesta a los argumentos presentados por el Examinador en el Oficio, el Solicitante manifiesta:

El Examinador ha objetado las reivindicaciones 1 y 2 al considerar que estas no son claras.

Al respecto, el Solicitante considera que la objeción a las reivindicaciones 1 y 2 se verá superada, dado que estas se han modificado en el nuevo juego de reivindicaciones y ahora incorporan nuevas características técnicas.

Adicionalmente, el Examinador ha manifestado que las reivindicaciones 16 y 20 no son concisas, pues aunque la reivindicación 16 se refiere a "F" en la Fórmula 1 y la reivindicación 20 se refiere a "L" en la Fórmula 1, el Examinador considera que las dos reivindicaciones se refieren a "F".

El Solicitante, para contestar a esta objeción, aclara que el objeto de dichas reivindicaciones es claramente diferente, se definen características distintas, en una "F" y en la otra "L", tal y como se presenta a continuación:

16. *El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en el que F se selecciona del grupo que consiste en un polímero, ácido graso, colesterol, albúmina y un fragmento de los mismos, un material de unión de albúmina, un polímero de unidades de repetición de secuencias de aminoácido particulares, un anticuerpo, un fragmento del anticuerpo, un material de unión del FcRn, un tejido conjuntivo in vivo, un nucleótido, fibronectina, transferrina, un sacárido, heparina, y elastina.*

20. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que L es un péptido, ácido graso, un sacárido, un polímero, un compuesto de peso molecular bajo, un nucleótido, y una combinación de los mismos.

En consecuencia y debido a 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.

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	W02013/074910	<i>"Glucagon superfamily peptides exhibiting glucocorticoid receptor activity"</i>	23 de mayo de 2013
D2	US 2015/0164997	<i>"Dual GLP-1/glucagon receptor agonists"</i>	18 de junio de 2015

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

3. EXAMEN DE PATENTABILIDAD (ART 14 D486)

Novedad (Art. 16 D486)

El Examinador ha objetado las reivindicaciones 1 a 6 y 13 a 22 por falta de novedad a la luz de **D1** (W02013/074910).

En la siguiente tabla se compara la fórmula general 1 del péptido X de la presente solicitud y la secuencia descrita en **D1**, los aminoácidos que se superponen en la posición correspondiente se colorean en verde:

	Invención -General Formula I-	D1(W02013/074910)
Xaa1	His	
	CA	

	Tyr	
Xaa2	Gly	
	Aib	
	α -methylglutamic acid	
Xaa3	Glu	
	Gln	
Xaa4	Gly	
Xaa5	Thr	
Xaa6	Phe	
Xaa7	Thr	
	Ile	
Xaa8	Ser	
Xaa9	Asp	
Xaa10	Leu	
	Tyr	
	Lys	
	Cys	
	Val	
Xaa11	Ser	
Xaa12	Lys	
	Ser	
	Ile	
Xaa13	Gln	
	Tyr	
	Ala	
	Cys	
Xaa14	Leu	
	Met	
	Tyr	
Xaa15	Cys	
	Asp	
	Glu	
	Leu	
Xaa16	Gly	
	Glu	
	Ser	
Xaa17	Gln	
	Arg	
	Ile	
	Glu	
	Cys	
	Lys	
Xaa18	Ala	
	Gln	
	Arg	

	His	
Xaa19	Ala	
	Gln	
	Cys	
	Val	
Xaa20	Lys	
	Gln	
	Arg	
Xaa21	Glu	
	Gln	
	Leu	
	Cys	
	Asp	
Xaa22	Phe	
Xaa23	Ile	
	Val	
Xaa24	Ala	
	Gln	
	Cys	
	Asn	
	Asp	
	Glu	
Xaa25	Trp	
Xaa26	Leu	
Xaa27	Val	
	Leu	
	Lys	
	Met	
Xaa28	Cys	
	Lys	
	Ala	
	Asn	
	Asp	
Xaa29	Cys	
	Gly	
	Gln	
	Thr	
	Glu	
	His	
Xaa30	Cys	
	Gly	
	Lys	
	His	
	absent	
R1	Cys	

	GKKNDWKHNIT	
	m-SSGAPPPS-n	
	m-SSGQPPPS-n	
	absent	
	m is -Cys-, -Pro-, or -Gly- Pro-; and	
	n is -Cys-, -Gly-, -Ser-, or - His- Gly-, or is absent	

En este sentido y con el único fin de acelerar el trámite, las reivindicaciones 1, 2 y 3 se han modificado para incorporar características técnicas. Específicamente, D1 incluye un aminoácido, serina, en la posición de Xaa16 de la secuencia de la presente solicitud; sin embargo, al eliminar el aminoácido correspondiente, la secuencia de D1 y la Fórmula general 1 de la presente invención tienen diferentes secuencias de aminoácidos.

Además, las reivindicaciones 2 y 3 se han modificado de manera similar a la reivindicación 1, de modo que esas reivindicaciones incluyen una secuencia de aminoácidos diferente de la de D1. Además, "La" en la Fórmula 1 de la presente solicitud se ha modificado para que sea polietilenglicol (PEG) y la "F" en la Fórmula 1 se ha modificado para que sea una región Fc de inmunoglobulina.

Ahora bien, D1 se refiere a un conjugado QLY de un ligando (Y) de un receptor de glucocorticoides y un péptido de glucagón (Q), mientras que la presente invención no hace una divulgación relevante de "Y", y sobre todo, la realización clave de la presente solicitud se refiere a un conjugado X-PEG-Fc, en el que un péptido agonista triple está unido a un fragmento Fc a través de un conector de polietilenglicol. De hecho, D1 de ninguna manera hace una divulgación relevante para el conjugado X-PEG-Fc en sí mismo. El término "*resto heterólogo*" mencionado en D1 y una realización del mismo, fragmento Fc, se refiere a que Fc está unido como un resto heterólogo al sitio Q bajo la estructura de Q-L-Y, no en forma de X-PEG-Fc.

Por lo tanto, no solo D1 no describe un conjugado peptídico que incluye una secuencia idéntica a la secuencia de aminoácidos de X en la Fórmula general 1 (X-La-F) de la presente invención, sino que tampoco menciona el conjugado X-PEG-Fc en sí mismo, y por lo tanto, se solicita, con todo el respeto, que la presente invención se reconozca como novedosa.

Nivel inventivo (Art. 18 D486)

El Examinador ha objetado las reivindicaciones 7 a 12 por falta de actividad inventiva a la luz de D1 y D2.

A este respecto, junto con las modificaciones anteriores, a continuación, se trata de defender la actividad inventiva con base en los siguientes puntos:

El péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de Fórmula general 1 de la presente invención (representada como X en las reivindicaciones) no puede derivarse fácilmente de D1 y/o D2.

La reivindicación 1 modificada define un conjugado que tiene un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula general 1, polietilenglicol (PEG) y una región Fc de inmunoglobulina.

Como se mencionó anteriormente, no solo D1 no menciona un conjugado peptídico que incluye una secuencia idéntica a la secuencia de aminoácidos de X en la Fórmula General 1 (XLa-F) de la presente invención, sino que tampoco hace una divulgación relevante para el conjugado X- PEG-Fc en sí. Además, D2 describe una secuencia de aminoácidos correspondiente a R1 (Xaa31 a Xaa40) de la presente invención, pero de ninguna manera menciona un conjugado de acción prolongada que comprenda el péptido X de la presente invención, y una estructura del mismo. Por lo tanto, un experto medio en la técnica no podría derivar fácilmente el conjugado que tiene el péptido que comprende la secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula General 1 a partir de D1 y D2.

Además, como se muestra en la Tabla 3 y el Ejemplo Experimental 2 de la presente solicitud, se ha medido el ratio de potencia relativa y las actividades in vivo de los conjugados de acción prolongada de los triple agonistas preparados por el método descrito en el Ejemplo 2, confirmando que el conjugado que tiene un péptido que comprende un aminoácido de Fórmula general 1 tiene una funcionalidad de los agonistas triples y, por lo tanto, puede usarse como material terapéutico para tratar pacientes con síndrome metabólico.

Específicamente, D1 es diferente de la presente invención en que el terminal C del péptido no tiene una secuencia que consiste en la secuencia de aminoácidos Xaa31 a Xaa40. Aunque D2 describe una secuencia que consiste en la secuencia de aminoácidos Xaa31 a Xaa40, la secuencia no es 100% idéntica al péptido X de la presente invención. Además, D2 de ninguna manera describe o enseña un conjugado en el que un activador triple y un material que aumenta la vida media están unidos a través de un conector (PEG), y por lo tanto, el conjugado de acuerdo con la presente invención no puede derivarse fácilmente a partir de D2.

Aunque D2 enumera ampliamente las posibles formas de un conjugado, simplemente confirma la actividad del péptido en los ejemplos aportados, pero no sugiere resultados experimentales relevantes para ningún conjugado. En consecuencia, cuando se combina un material que aumenta la vida media con un activador triple a través de un enlazador (PEG), no sería fácil predecir si la función del activador triple se mantendría y, por lo tanto, un experto medio en la materia no podría derivar el conjugado sin ayuda de un trabajo importante de experimentación o esfuerzo inventivo, que en ningún caso puede considerarse obvio.

Incluso si D1 y D2 se pudieran combinar, cuando D1, que simplemente describe una parte de la secuencia, Xaa1 a Xaa30, en relación con el péptido X de la presente invención, y D2, que menciona Xaa1 a Xaa40 en relación con la presente invención, se combinan, existen numerosas combinaciones para combinar el mismo péptido X de la presente invención. Este intento supondría una carga de trabajo experimental indebida para un experto en la materia. Además, después de combinar la misma secuencia de péptido X que en la presente invención, ni siquiera sería fácil para un experto en la técnica preparar además un conjugado combinando el péptido y un material que aumenta la vida media a través de un conector.

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 cambios.
Capítulo reivindicatorio modificado 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 214, Muha-ro, Paltan-myeon Hwaseong-si Gyeonggi-do 18536

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. **NC2018/0006986**

- ☐ 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 conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

5 X - La - F

en la que,

X es un péptido que tiene actividades agonistas en un receptor del glucagón, un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y un receptor polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la fórmula general I 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)

15 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);

20 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);

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

	<u>Xaa14 es leucina (Leu, L), metionina (Met, M), o tirosina (Tyr, Y);</u>
	<u>Xaa15 es cisteína (Cys, C), ácido aspártico (Asp, D), ácido glutámico (Glu, E) o leucina (Leu, L);</u>
5	<u>Xaa16 es glicina (Gly, G) o ácido glutámico (Glu, E);</u>
	<u>Xaa17 es glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), isoleucina (Ile, I), ácido glutámico (Glu, E), cisteína (Cys, C), o lisina (Lys, K);</u>
	<u>Xaa18 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), o histidina (His, H);</u>
10	<u>Xaa19 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C), o valina (Val, V);</u>
	<u>Xaa20 es lisina (Lys, K), glutamina (Gln, Q), o arginina (Arg, R);</u>
	<u>Xaa21 es ácido glutámico (Glu, E), glutamina (Gln, Q), leucina (Leu, L), cisteína (Cys, C), o ácido aspártico (Asp, D);</u>
15	<u>Xaa23 es isoleucina (Ile, I) o valina (Val, V);</u>
	<u>Xaa24 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C), asparagina (Asn, N), ácido aspártico (Asp, D), o ácido glutámico (Glu, E);</u>
	<u>Xaa27 es valina (Val, V), leucina (Leu, L), lisina (Lys, K), o metionina (Met, M);</u>
20	<u>Xaa28 es cisteína (Cys, C), lisina (Lys, K), alanina (Ala, A), asparagina (Asn, N), o ácido aspártico (Asp, D);</u>
	<u>Xaa29 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), glutamina (Gln, Q), treonina (Thr, T), ácido glutámico (Glu, E), o histidina (His, H);</u>
	<u>Xaa30 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), lisina (Lys, K), o histidina (His, H), o está ausente; y</u>
25	<u>R1 es cisteína (Cys, C), GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-</u>

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,;

L es un conector polietilénico;

a es 0 o un entero positivo, con la condición que cuando a es 2 o mayor, cada L es independiente una de otra; y

F es una región Fc de inmunoglobulina material que puede aumentar la vida media de X.

2. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

X - La - F

en la que,

X es un péptido que tiene actividades agonistas en un receptor del glucagón, un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y un receptor polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la fórmula general I 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,

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

	<u>Xaa2 es glicina (Gly, G), ácido α-metil-glutámico, o ácido aminoisobutírico (Aib);</u>
	<u>Xaa3 es ácido glutámico (Glu, E) o glutamina (Gln, Q);</u>
	<u>Xaa7 es treonina (Thr, T) o isoleucina (Ile, I);</u>
5	<u>Xaa10 es leucina (Leu, L), tirosina (Tyr, Y), lisina (Lys, K), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V);</u>
	<u>Xaa12 es lisina (Lys, K), serina (Ser, S) o isoleucina (Ile, I);</u>
	<u>Xaa13 es glutamina (Gln, Q), tirosina (Tyr, Y), alanina (Ala, A) o cisteína (Cys, C);</u>
10	<u>Xaa14 es leucina (Leu, L), metionina (Met, M), o tirosina (Tyr, Y);</u>
	<u>Xaa15 es cisteína (Cys, C), ácido aspártico (Asp, D), ácido glutámico (Glu, E) o leucina (Leu, L);</u>
	<u>Xaa16 es glicina (Gly, G), ácido glutámico (Glu, E) o serina (Ser, S);</u>
	<u>Xaa17 es glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), isoleucina (Ile, I), ácido glutámico (Glu, E), cisteína (Cys, C), o lisina (Lys, K);</u>
15	<u>Xaa18 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), o histidina (His, H);</u>
	<u>Xaa19 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C), o valina (Val, V);</u>
20	<u>Xaa20 es lisina (Lys, K), glutamina (Gln, Q), o arginina (Arg, R);</u>
	<u>Xaa21 es ácido glutámico (Glu, E), glutamina (Gln, Q), leucina (Leu, L), cisteína (Cys, C), o ácido aspártico (Asp, D);</u>
	<u>Xaa23 es isoleucina (Ile, I) o valina (Val, V);</u>
	<u>Xaa24 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C), asparagina (Asn, N), ácido aspártico (Asp, D), o ácido glutámico (Glu, E);</u>
25	

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); y

10 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 L es un conector polietilén glicol;

y

F es una región Fc de inmunoglobulina.

20 ~~El conjugado de la reivindicación 1, en el que X es un análogo del glucagón nativo con una variación seleccionada del grupo que consiste en sustitución, adición, eliminación, modificación y una combinación de los mismos, en al menos un aminoácido de la secuencia del glucagón nativo.~~

25 3. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:
[Fórmula Química 1]

X - La - F

en la que,

X es un péptido que tiene actividades agonistas en un receptor del glucagón, un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y un receptor polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la fórmula general I 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,

Xaa1 es 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);

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);

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);

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);

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

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

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);

15 Xaa28 es cisteína (Cys, C), lisina (Lys, K), alanina (Ala, A), asparagina (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);

20 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:

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

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

L es un conector polietilénlglicol;

Y

F es una región Fc de inmunoglobulina.

5 ~~El conjugado de la reivindicación 2, en el que la secuencia del aminoácido con adición deriva de una secuencia del aminoácido GLP-1 nativo, una secuencia del aminoácido GIP nativo, o una secuencia del aminoácido exendina-4 nativo.~~

4.

10 Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

X - La - F

en la que,

X es SEQ ID NO: 12;

15 L es un conector polietilénlglicol;

Y

F es una región Fc de inmunoglobulina.

20 ~~El conjugado de la reivindicación 1, en el que X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido 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)~~

25 ~~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-glutâmico, o ácido aminoisobutírico (Aib);~~
- Xaa3 es ~~ácido glutâmico (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 glutâmico (Glu, E) o leucina (Leu, L);~~
- Xaa16 es ~~glicina (Gly, G), ácido glutâmico (Glu, E) o serina (Ser, S);~~
- Xaa17 es ~~glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), isoleucina (Ile, I), ácido glutâmico (Glu, E), cisteína (Cys, C), o lisina (Lys, K);~~
- 15 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 glutâmico (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);~~
- Xaa24 es ~~alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C), asparagina (Asn, N), ácido aspártico (Asp, D), o ácido glutâmico (Glu, E);~~
- 25

~~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);~~
~~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.~~

5. El conjugado de ~~la reivindicación 4~~las reivindicaciones 1 a 3 en el que Xaa14 es leucina tirosina o metionina; y Xaa15 es cisteína, ácido aspártico, o leucina.
6. El conjugado de ~~la reivindicación 4~~las reivindicaciones 1 a 3, 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;

Xaa13 es tirosina, alanina, glutamina, o cisteína;

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

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

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

Xaa18 es alanina, glutamina, arginina, o histidina;

Xaa19 es alanina, glutamina, valina, o cisteína;

5 Xaa20 es lisina, arginina, o glutamina;

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

Xaa23 es isoleucina valina;

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

Xaa27 es leucina o lisina.

7. El conjugado de ~~la reivindicación 4~~las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido representada por la Fórmula General 2 a continuación:

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)

20 en el que, en la Fórmula General 2,

Xaa1 es 4-imidazoacetilo, histidina, o tirosina;

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

Xaa10 es tirosina o cisteína;

Xaa13 es alanina, glutamina, tirosina, o cisteína;

25 Xaa14 es leucina, metionina, o tirosina;

- Xaa15 es ácido aspártico, ácido glutámico, o leucina;
 Xaa16 es glicina, ácido glutámico, o serina;
 Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, ácido glutámico, cisteína, o lisina;
- 5 Xaa18 es alanina, glutamina, arginina, o histidina;
 Xaa19 es alanina, glutamina, cisteína, o valina;
 Xaa20 es lisina, glutamina, o arginina;
 Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina, leucina, o ácido aspártico;
- 10 Xaa23 es isoleucina 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;
 Xaa30 es cisteína, glicina, lisina, o histidina;
- 15 Xaa31 es prolina o cisteína; y
 Xaa40 es cisteína o está ausente.
8. El conjugado de ~~la reivindicación 4~~las reivindicaciones 1 a 3,
 en el que, en la Fórmula General 1,
 Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico, o Aib;
- 20 Xaa7 es treonina;
 Xaa10 es tirosina, cisteína, o valina;
 Xaa12 es lisina o isoleucina;
 Xaa13 es tirosina, alanina, o cisteína;
 Xaa14 es leucina o metionina;
- 25 Xaa15 es cisteína o ácido aspártico;

- Xaa17 es glutamina, 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, cisteína, o ácido aspártico;
 Xaa23 es valina;
 Xaa24 es alanina, glutamina, cisteína, asparagina, o ácido aspártico; y
 Xaa27 es leucina o lisina.
- 10 9. El conjugado de la reivindicación 7,
 en el que, en la Fórmula General 2,
 Xaa13 es alanina, tirosina, o cisteína;
 Xaa15 es ácido aspártico o ácido glutámico;
 Xaa17 es glutamina, arginina, cisteína, o lisina;
 15 Xaa18 es alanina, arginina, o histidina;
 Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina, o ácido aspártico;
 Xaa23 es isoleucina valina;
 Xaa24 es cisteína, glutamina, o asparagina;
 Xaa28 es cisteína, asparagina, o ácido aspártico;
 20 Xaa29 es glutamina, cisteína, o histidina; y
 Xaa30 es cisteína, lisina, o histidina.
10. El conjugado de ~~la reivindicación 4~~las reivindicaciones 1 a 3,
 en el que, en la Fórmula General 1,
 25 Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;

- Xaa7 es treonina;
- Xaa10 es tirosina o cisteína;
- Xaa12 es lisina o isoleucina;
- Xaa13 es tirosina, alanina, o cisteína;
- 5 Xaa14 es leucina o metionina;
- Xaa15 es cisteína o ácido aspártico;
- Xaa16 es ácido glutámico;
- Xaa17 es 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 o ácido aspártico;
- Xaa23 es valina;
- Xaa24 es glutamina, asparagina, o ácido aspártico;
- 15 Xaa27 es leucina; y
- Xaa28 es cisteína, alanina, asparagina, o ácido aspártico.
11. El conjugado de ~~la reivindicación 4~~, las reivindicaciones 1 a 3,
 en el que, en la Fórmula General 1,
- Xaa1 es histidina o 4-imidazoacetilo;
- 20 Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;
- Xaa3 es glutamina;
- Xaa7 es treonina;
- Xaa10 es tirosina;
- Xaa12 es isoleucina;
- 25 Xaa13 es alanina o cisteína;

- Xaa14 es metionina;
 Xaa15 es ácido aspártico;
 Xaa16 es ácido glutámico;
 Xaa17 es isoleucina o lisina;
 5 Xaa18 es alanina o histidina;
 Xaa19 es glutamina o cisteína;
 Xaa20 es lisina;
 Xaa21 es ácido aspártico;
 Xaa23 es valina;
 10 Xaa24 es asparagina;
 Xaa27 es leucina;
 Xaa28 es alanina o asparagina;
 Xaa29 es glutamina o treonina; y
 Xaa30 es cisteína o lisina, o está ausente.
- 15
12. El conjugado de ~~la reivindicación 4~~las reivindicaciones 1 a 3,
 en el que X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido
 representada por la Fórmula General 3 a continuación:
- Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-
 20 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
 General 3, SEQ ID NO: 105)
- en el que, en la Fórmula General 3,
 Xaa1 es histidina o tirosina;
 25 Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;

- Xaa13 es alanina, tirosina, o cisteína;
 Xaa17 es arginina, cisteína, o lisina;
 Xaa18 es alanina o arginina;
 Xaa19 es alanina o cisteína;
 5 Xaa21 es ácido glutámico o ácido aspártico;
 Xaa24 es glutamina o asparagina;
 Xaa28 es cisteína o ácido aspártico;
 Xaa29 es cisteína, histidina, o glutamina;
 Xaa30 es cisteína o histidina;
 10 Xaa31 es prolina o cisteína; y
 Xaa40 es cisteína o está ausente.

13. El conjugado de ~~la reivindicación 4~~las reivindicaciones 1 a 3, 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), PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO: 114), PSSGAPPPSS (SEQ ID NO: 115), PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 116), o PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 117), o está ausente.

14. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones ~~4~~1 a 13, en las Fórmulas Generales 1 a 3, el aminoácido 16 y el aminoácido 20 del extremo N-terminal juntos forman un anillo.

15. El conjugado de ~~la reivindicación 1~~las reivindicaciones 1 a 3, en el que

X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 1 a 102.

16. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en el
5 que F se selecciona del grupo que consiste en un polímero, ácido graso, colesterol, albúmina y un fragmento de los mismos, un material de unión de albúmina, un polímero de unidades de repetición de secuencias de aminoácido particulares, un anticuerpo, un fragmento del anticuerpo, un material de unión del FcRn, un tejido conjuntivo *in vivo*, un nucleótido, fibronectina, transferrina,
10 un sacárido, heparina, y elastina.

17. El conjugado de la reivindicación 16, en el que el polímero se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, un copolímero de propilenglicol - etilenglicol, poliol polioxietilado, alcohol de
15 polivinilo, polisacárido, dextrano, polivinil éter etílico, un polímero biodegradable, un polímero lípido, quitinas, ácido hialurónico, un oligonucleótido y una combinación de los mismos.

18. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que
20 F es una región Fc de inmunoglobulina.

19. El conjugado de la reivindicación 18, en el que F es una región Fc IgG.

20. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que
25 L es un péptido, ácido graso, un sacárido, un polímero, un compuesto de peso

molecular bajo, un nucleótido, y una combinación de los mismos.

21. El conjugado de la reivindicación 20, en el que el polímero se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, un copolímero de propilenglicol - etilenglicol, poliol polioxietilado, alcohol de polivinilo, polisacárido, dextrano, polivinil éter etílico, un polímero biodegradable, un polímero lípido, quitinas, ácido hialurónico, un oligonucleótido y una combinación de los mismos.
22. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que L es polietilenglicol.
- ~~23. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar el síndrome metabólico que comprende un conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.~~
- ~~24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, en la que el síndrome metabólico comprende intolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, diabetes, hipertensión, arteriosclerosis debido a la dislipidemia, aterosclerosis, arteriosclerosis, o cardiopatía coronaria.~~
23. Un conjugado representado por la fórmula química 1 a continuación:
- [Fórmula Química 1]
- X - La - F
- donde,
- X es una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO 1 a 20, 25 a 41, 44 a 61, 63, 65, 73, 74, 78 a 94;
- L es un conector polietilenglicol, y

F es una region Fc de inmunoglobulina.

24. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:

5

[Fórmula Química 1]

X - La - F

donde,

X es SEQ ID NO: 31;

L es un conector polietilénlglicol; y

10

F es una region Fc de inmunoglobulina.

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

5 X - La - F

en la que,

X es un péptido que tiene actividades agonistas en un receptor del glucagón, un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y un receptor polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la fórmula general I 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)

15 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);

20 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);

25 Xaa13 es glutamina (Gln, Q), tirosina (Tyr, Y), alanina (Ala, A) o cisteína (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) o ácido glutámico (Glu, E);

5 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);

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

15 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);

20 Xaa28 es cisteína (Cys, C), lisina (Lys, K), alanina (Ala, A), asparagina (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

25 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

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

L es un conector polietilén glicol;

y

F es una región Fc de inmunoglobulina.

10 2. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

X - La - F

en la que,

15 X es un péptido que tiene actividades agonistas en un receptor del glucagón, un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y un receptor polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la fórmula general I a continuación:

20 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,

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

25 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);

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

5 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);

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

10 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);

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

15 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);

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

20 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);

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

25 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);

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

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

10 en la que:

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

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

L es un conector polietiléniglicol;

y

15 F es una región Fc de inmunoglobulina.

3. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

X - La - F

20 en la que,

X es un péptido que tiene actividades agonistas en un receptor del glucagón, un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y un receptor polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la fórmula general I a

25 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,

5 Xaa1 es 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);

10 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);

15 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);

20 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);

25 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);

Xaa24 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C),
5 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);

10 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-
15 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,

20 L es un conector polietilén glicol;

y

F es una región Fc de inmunoglobulina.

4. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:
[Fórmula Química 1]
X - La - F
en la que,
- 5 X es SEQ ID NO: 12:
L es un conector polietiléniglico;
y
F es una región Fc de inmunoglobulina.
- 10 5. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3
en el que Xaa14 es leucina tirosina o metionina; y
Xaa15 es cisteína, ácido aspártico, o leucina.
- 15 6. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3,
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;
- 20 Xaa13 es tirosina, alanina, glutamina, o cisteína;
Xaa14 es leucina, tirosina, o metionina;
Xaa15 es cisteína, leucina, ácido glutámico, o ácido aspártico;
Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, cisteína, ácido glutámico, o
lisina;
- 25 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;

5 Xaa23 es isoleucina valina;

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

Xaa27 es leucina o lisina.

10 7. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido representada por la Fórmula General 2 a continuación:

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys-Xaa13-
Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-
15 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;

20 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;

25 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;

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

Xaa23 es isoleucina valina;

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

Xaa28 es lisina, cisteína, asparagina, o ácido aspártico;

10 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.

15 8. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3,
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;

20 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;

25 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;

5 Xaa24 es alanina, glutamina, cisteína, asparagina, o ácido aspártico; y
Xaa27 es leucina o lisina.

9. El conjugado de la reivindicación 7,
en el que, en la Fórmula General 2,

10 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;

15 Xaa23 es isoleucina 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.

20

10. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3,
en el que, en la Fórmula General 1,

Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;

Xaa7 es treonina;

25 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;
- 5 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;
- 10 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.
- 15
11. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3,
- en el que, en la Fórmula General 1,
- Xaa1 es histidina o 4-imidazoacetilo;
- Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;
- 20 Xaa3 es glutamina;
- Xaa7 es treonina;
- Xaa10 es tirosina;
- Xaa12 es isoleucina;
- Xaa13 es alanina o cisteína;
- 25 Xaa14 es metionina;

- Xaa15 es ácido aspártico;
 Xaa16 es ácido glutámico;
 Xaa17 es isoleucina o lisina;
 Xaa18 es alanina o histidina;
 5 Xaa19 es glutamina o cisteína;
 Xaa20 es lisina;
 Xaa21 es ácido aspártico;
 Xaa23 es valina;
 Xaa24 es asparagina;
 10 Xaa27 es leucina;
 Xaa28 es alanina o asparagina;
 Xaa29 es glutamina o treonina; y
 Xaa30 es cisteína o lisina, o está ausente.
- 15 12. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3,
 en el que X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido
 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-
 20 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;
 25 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;
 5 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
 10 Xaa40 es cisteína o está ausente.

13. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3, 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),
 15 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.

20 14. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en las Fórmulas Generales 1 a 3, el aminoácido 16 y el aminoácido 20 del extremo N-terminal juntos forman un anillo.

15. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es un péptido
 25 que comprende una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que

consiste en SEQ ID NOS: 1 a 102.

16. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en el que F se selecciona del grupo que consiste en un polímero, ácido graso, colesterol, albúmina y un fragmento de los mismos, un material de unión de albúmina, un polímero de unidades de repetición de secuencias de aminoácido particulares, un anticuerpo, un fragmento del anticuerpo, un material de unión del FcRn, un tejido conjuntivo *in vivo*, un nucleótido, fibronectina, transferrina, un sacárido, heparina, y elastina.
17. El conjugado de la reivindicación 16, en el que el polímero se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, un copolímero de propilenglicol - etilenglicol, poliol polioxietilado, alcohol de polivinilo, polisacárido, dextrano, polivinil éter etílico, un polímero biodegradable, un polímero lípido, quitinas, ácido hialurónico, un oligonucleótido y una combinación de los mismos.
18. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que F es una región Fc de inmunoglobulina.
19. El conjugado de la reivindicación 18, en el que F es una región Fc IgG.
20. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que L es un péptido, ácido graso, un sacárido, un polímero, un compuesto de peso molecular bajo, un nucleótido, y una combinación de los mismos.

21. El conjugado de la reivindicación 20, en el que el polímero se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, un copolímero de propilenglicol - etilenglicol, poliol polioxietilado, alcohol de polivinilo, polisacárido, dextrano, polivinil éter etílico, un polímero biodegradable, un polímero lípido, quitinas, ácido hialurónico, un oligonucleótido y una combinación de los mismos.

22. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que L es polietilenglicol.

23. Un conjugado representado por la fórmula química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

15 X - La - F

donde,

X es una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO 1 a 20, 25 a 41, 44 a 61, 63, 65, 73, 74, 78 a 94;

L es un conector polietilenglicol, y

20 F es una region Fc de inmunoglobulina.

24. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

25 X - La - F

donde,

X es SEQ ID NO: 31;

L es un conector polietilén glicol; y

F es una region Fc de inmunoglobulina.