

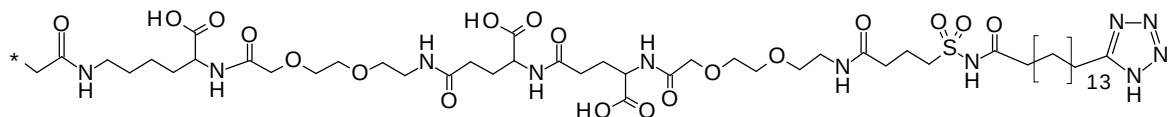
REIVINDICACIONES

1. Un antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento que comprende:
 - a. una variante de la hormona del crecimiento que comprende al menos las siguientes sustituciones de aminoácidos en comparación con la hormona del crecimiento humana (hGH) (SEQ ID NO: 1): L101C, G120R/G120K, y en donde la variante de la hormona del crecimiento tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con el polipéptido de SEQ ID NO: 1; y
 - b. un resto de unión a albúmina configurado para unirse a la albúmina, por ejemplo, unirse a la albúmina con una constante de disociación (Kd) de menos de 1 μ M, en donde el resto de unión a albúmina tiene un peso molecular de 3 kDa o menos y se une covalentemente a la variante de la hormona del crecimiento a través del residuo de azufre de la cadena lateral de la cisteína en la posición 101 de la variante de la hormona del crecimiento;o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la variante de la hormona del crecimiento tiene al menos 81 % de identidad de secuencia con el polipéptido de SEQ ID NO: 1, tal como al menos 82 %, tal como al menos 83 %, tal como al menos 84 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 86 %, tal como al menos 87 %, tal como al menos 88 %, tal como al menos 89 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 91 %, tal como al menos 92 %, tal como al menos 93 %, tal como al menos 94 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 96 %, tal como al menos 97 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia con el polipéptido de SEQ ID NO: 1.
3. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de la hormona del crecimiento comprende además una o más mutaciones seleccionadas del

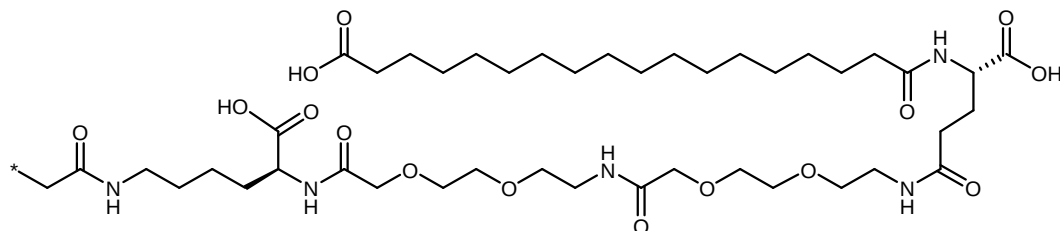
grupo que consiste en: H18D, H21N, N149D, R152D, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, e I179T.

4. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de la hormona del crecimiento comprende las siguientes modificaciones de aminoácidos en comparación con la hGH:
H18D, H21N, L101C, G120R, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, e I179T (GHv-1);
H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, e I179T (GHv-2); o
H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, D171S, E174S, e I179T (GHv-3).
5. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de la hormona del crecimiento, además de L101C, G120R/G120K, comprende 1-10 sustituciones de aminoácidos adicionales, tal como 2-8 o 3-5 sustituciones de aminoácidos adicionales.
6. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el resto de unión a albúmina tiene un peso molecular de 2.8 kDa o menos, tal como 2.6 kDa o menos, tal como 2.4 kDa o menos, tal como 2.2 kDa o menos, tal como 2.0 kDa o menos, tal como 1.8 kDa o menos, tal como 1.6 kDa o menos, tal como 1.4 kDa o menos, tal como 1.2 kDa o menos, por ejemplo, 1.0 kDa o menos.
7. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el resto de unión a albúmina tiene un peso molecular de 0.3 kDa o más.

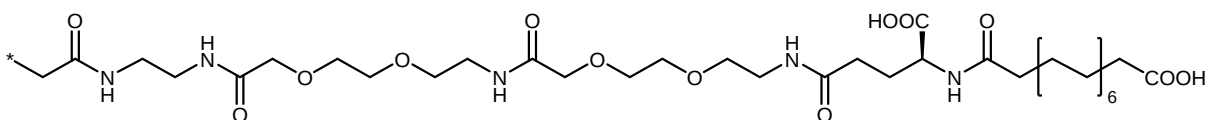
8. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el resto de unión a albúmina se define por una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



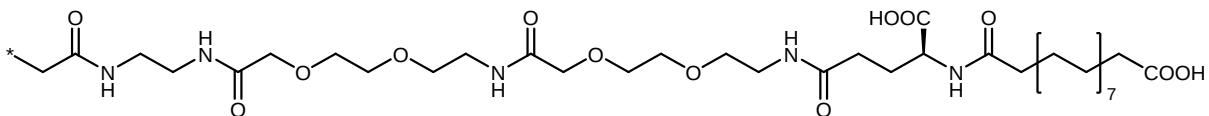
(sustancia química 2);



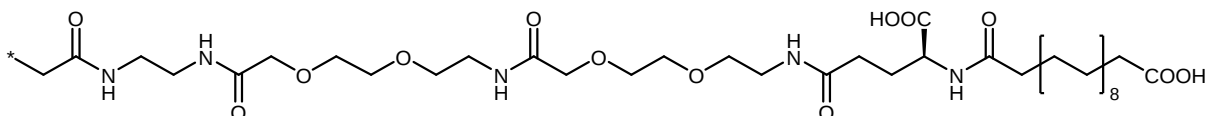
(sustancia química 6a);



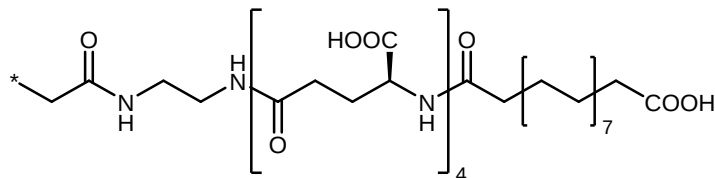
(sustancia química 7a);



(sustancia química 8a);



(sustancia química 9a); y



(sustancia química 10a);

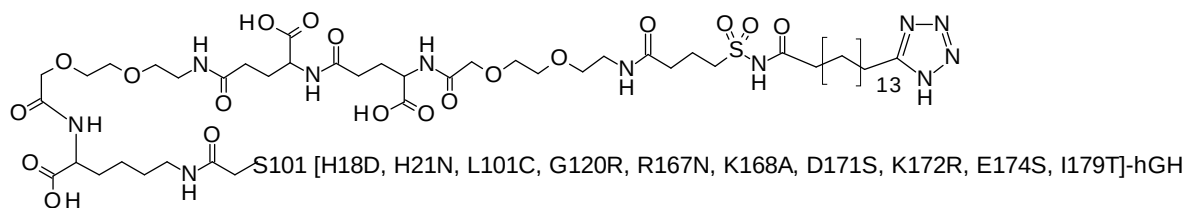
en donde * denota el punto de acoplamiento del resto de unión a albúmina a la variante de la hormona del crecimiento a través del residuo de azufre de la cadena lateral de la cisteína en la posición 101 de la variante de la hormona del crecimiento.

- *CC(=O)NCCCCNC(=O)C(O)C(=O)OCCOCCNC(=O)CCCNC(=O)C(O)C(=O)C(CC(=O)O)NC(=O)C(=O)OCCOCCNC(=O)CCCSC(=O)NC(=O)[CH2]13c1nn[nH]1

en donde * denota el punto de acoplamiento del resto de unión a albúmina a la variante de la hormona del crecimiento a través del residuo de azufre de la cadena lateral de la cisteína en la posición 101 de la variante de la hormona del crecimiento; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

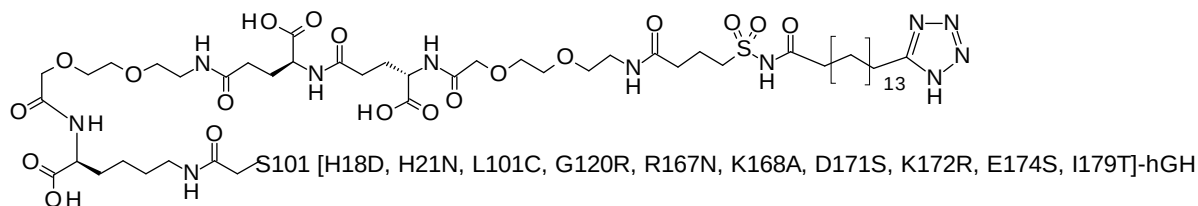
10. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con la reivindicación **Error! Reference source not found.**, en donde la variante de la hormona del crecimiento comprende las siguientes sustituciones de aminoácidos en comparación con la hormona del crecimiento humana (hGH) (SEQ ID NO: 1): H18D, H21N, L101C, G120R, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, e I179T.
11. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sustitución en la posición 120 de la variante de la hormona del crecimiento es G120R.
12. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de la hormona del crecimiento consiste en [H18D, H21N, L101C, G120R, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, I179T]-hGH (SEQ ID NO: 2), y el resto de unión a albúmina es la sustancia química 2.

13. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es la sustancia química 1:

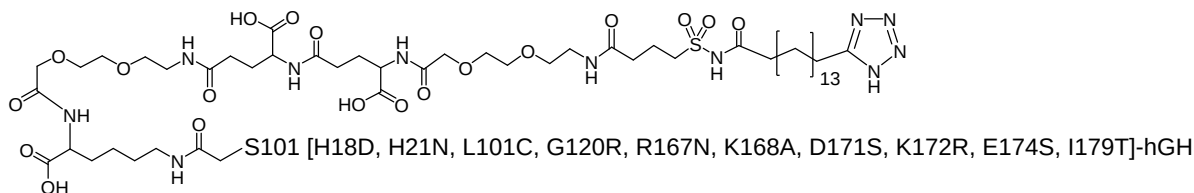


(sustancia química 1).

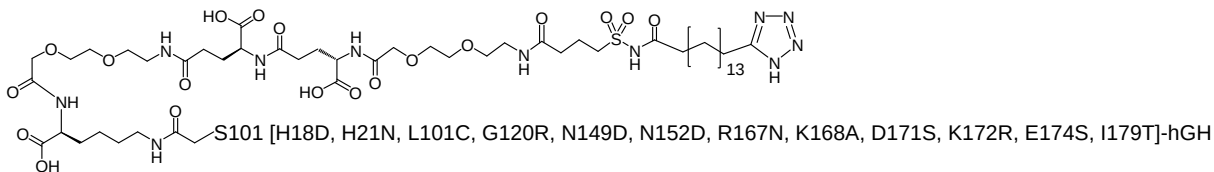
14. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento se selecciona del grupo que consiste en:



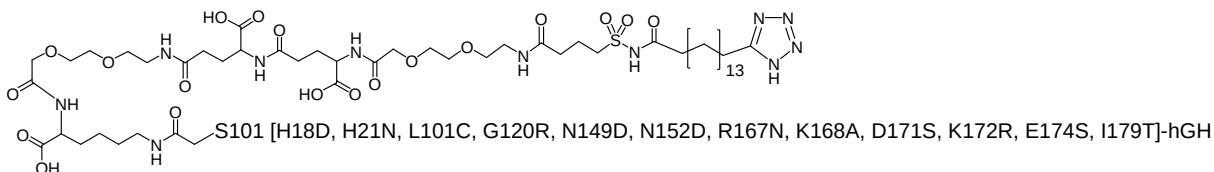
(compuesto 1a);



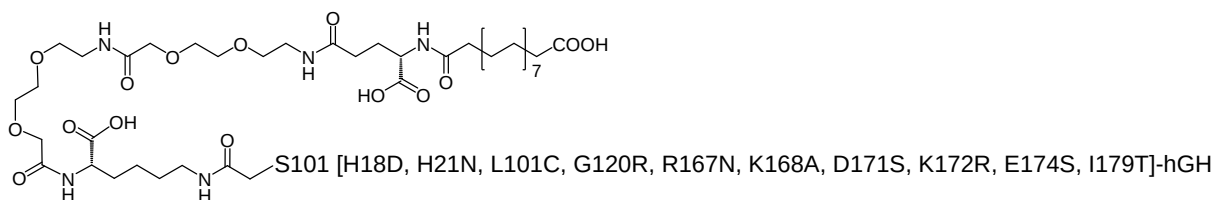
(compuesto 1);



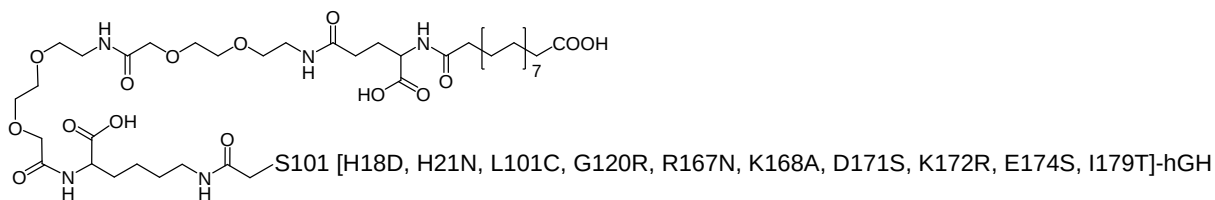
(compuesto 3a);



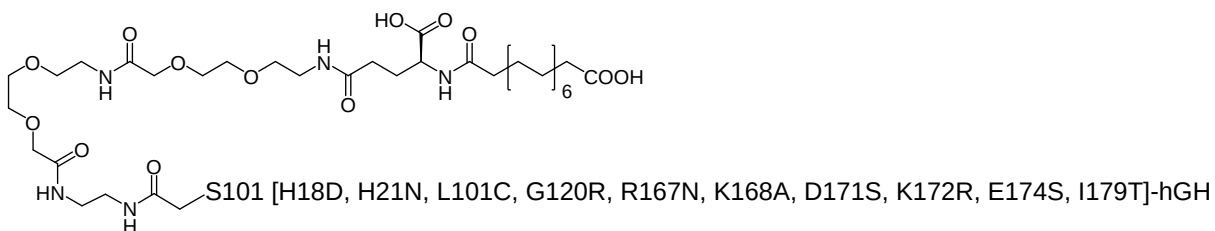
(compuesto 3);



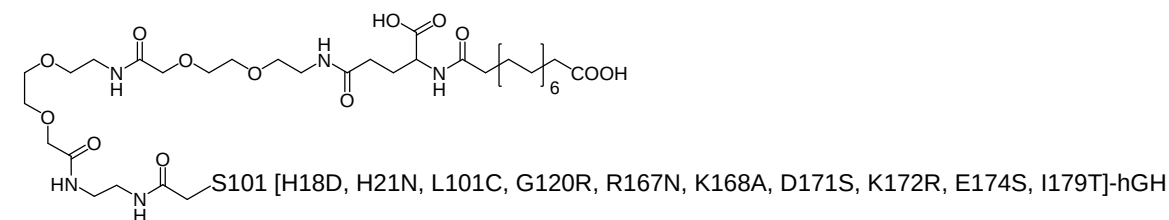
(compuesto 4a);



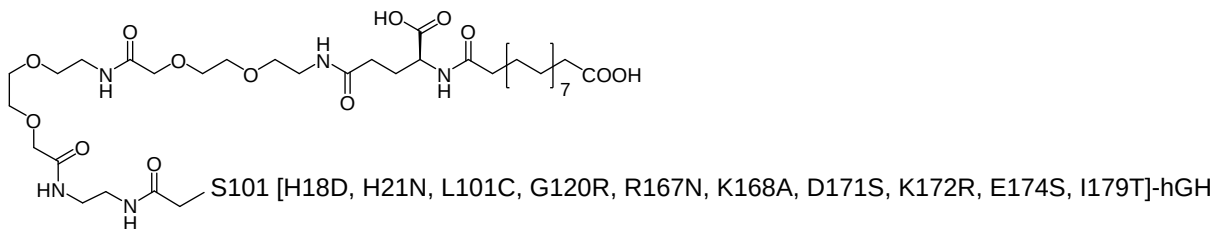
(compuesto 4);



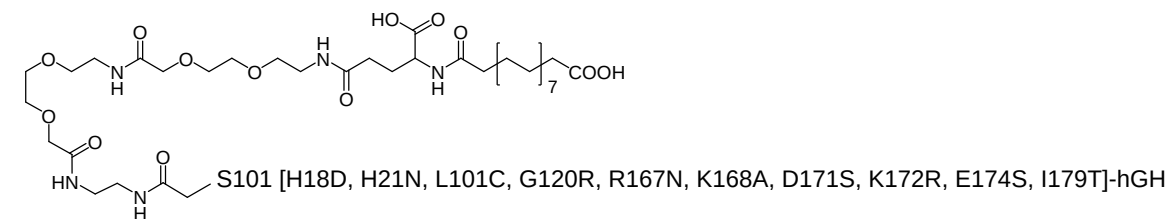
(compuesto 5a);



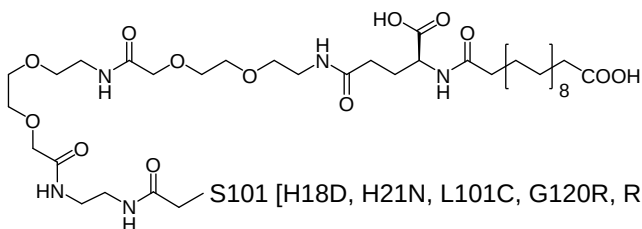
(compuesto 5);



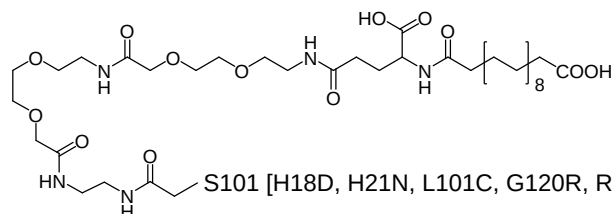
(compuesto 6a);



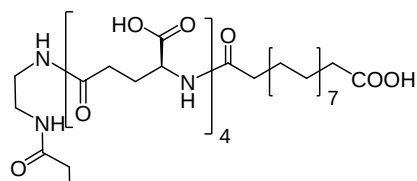
(compuesto 6);



(compuesto 7a);

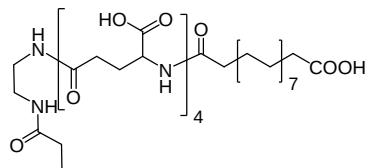


(compuesto 7);



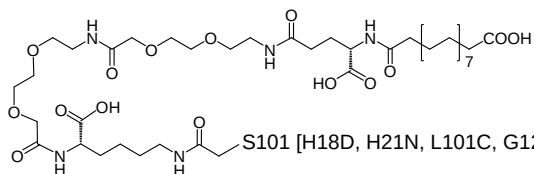
S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, I179T]-hGH

(compuesto 8a);



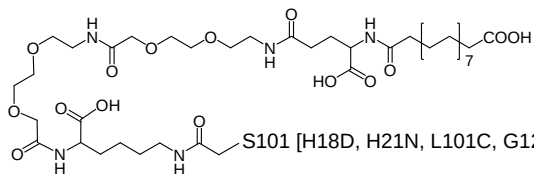
S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, I179T]-hGH

(compuesto 8);



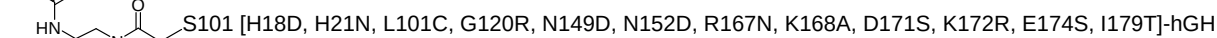
S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, I179T]-hGH

(compuesto 9a);



S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, I179T]-hGH

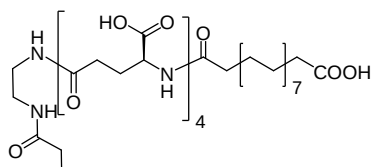
(compuesto 9);

COC(=O)NCCOCCOC(=O)NCCCOC(=O)NCCCCC(=O)[NH+]([H])CCCC(=O)O
S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N1]O=C(O)C(=O)N[C@@H](CCCC(C)C)[C@H]1CC[C@@H](C(=O)NCCOC(=O)CNCCOC(=O)CNCCOC(=O)CNCCOC(=O)NC(=O)CC)C[C@H](CO)C1
S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N3][illegible]O=C(O)C(=O)NCCC(=O)NCCOC(=O)NCCOCCOC(=O)NCCOC(=O)NC(Cc1ccc(NC(=O)CCS10[H18D,H21N,L101C,G120R,N101])cc1)c1ccc(cc1)CCCCCCCCCCCCCCCCCC

S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N101]

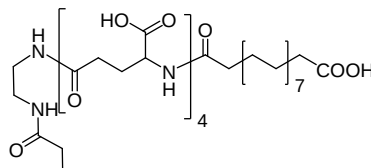
O=C(O)CCCC(=O)NCC(COC(=O)NCOC(=O)NCOCCOC(=O)NC(=O)C)CCC(=O)O

S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N1]



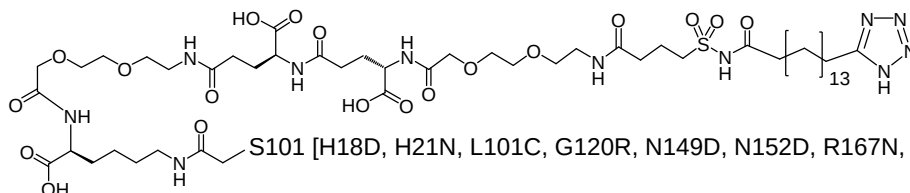
S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, I179T]-hGH

(compuesto 13a)



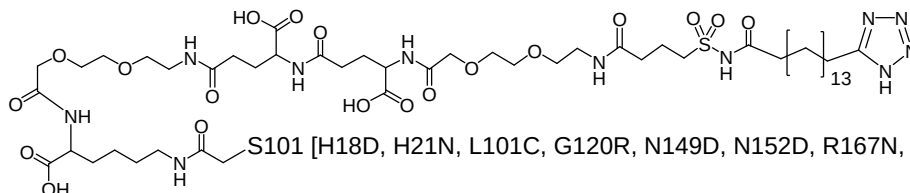
S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, I179T]-hGH

(compuesto 13);



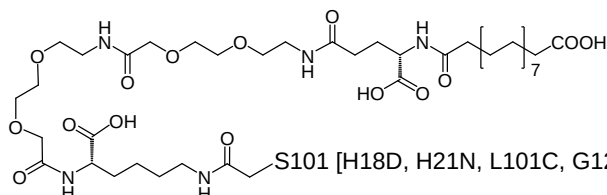
S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, D171S, E174S, I179T]-hGH

(compuesto 14a);



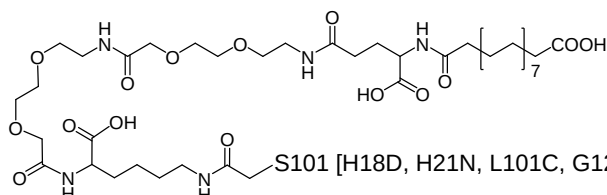
S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, D171S, E174S, I179T]-hGH

(compuesto 14);



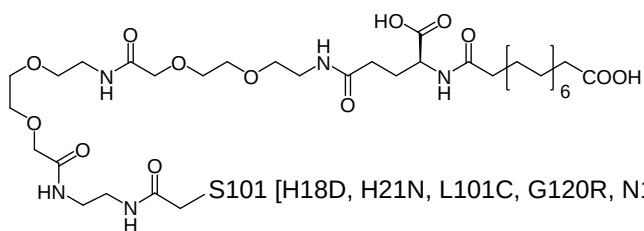
S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, D171S, E174S, I179T]-hGH

(compuesto 15a);

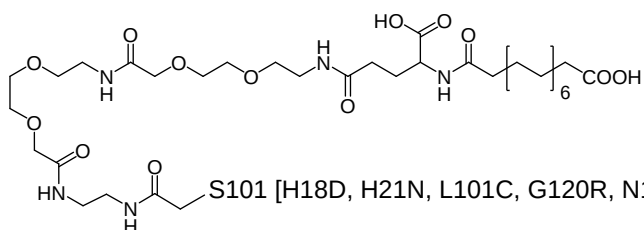


S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, D171S, E174S, I179T]-hGH

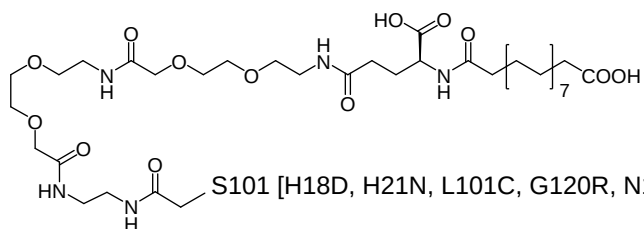
(compuesto 15);



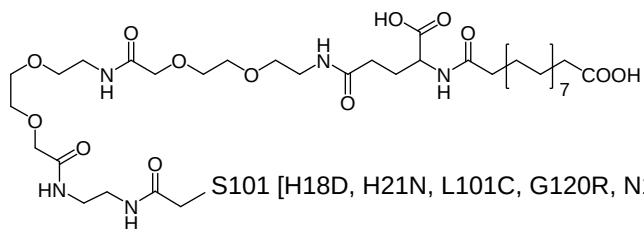
(compuesto 16a);



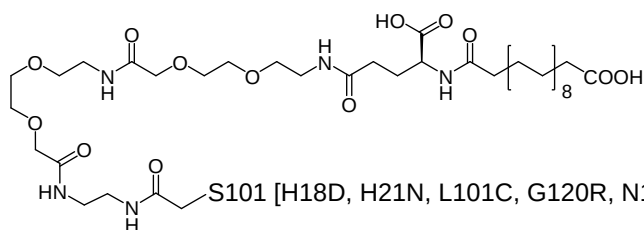
(compuesto 16);



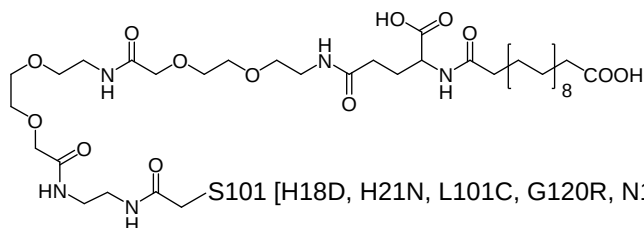
(compuesto 17a);



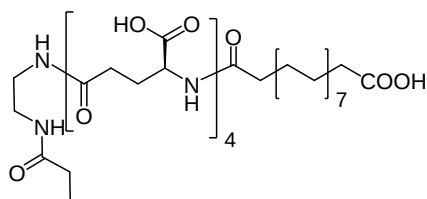
(compuesto 17);



(compuesto 18a);

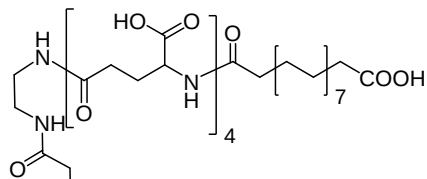


(compuesto 18);



S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, D171S, E174S, I179T]-hGH

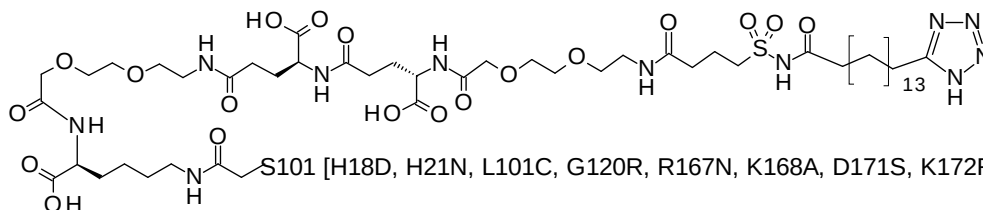
(compuesto 19a); y



S101 [H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, D171S, E174S, I179T]-hGH

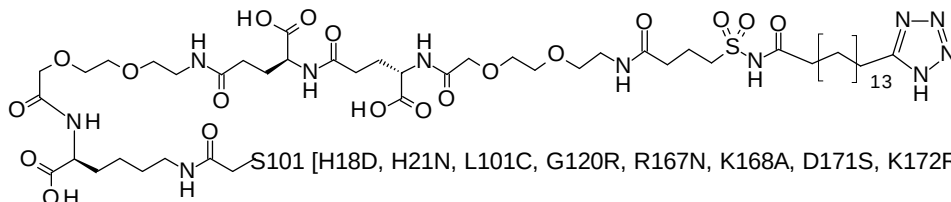
(compuesto 19).

15. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es el compuesto 1a (sustancia química 1a):



(sustancia química 1a).

16. Un antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de compuesto 1a:



(compuesto 1a), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene opcionalmente uno o dos puentes disulfuro entre Cys53-Cys165 y/o Cys182-Cys189.

17. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de la hormona del crecimiento comprende uno o dos puentes disulfuro entre Cys53-Cys165 y/o Cys182-Cys189.
18. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de la hormona del crecimiento comprende dos puentes disulfuro entre Cys53-Cys165 y/o Cys182-Cys189.
19. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de la hormona del crecimiento comprende un puente disulfuro entre Cys53-Cys165.
20. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de la hormona del crecimiento comprende un puente disulfuro entre Cys182-Cys189.
21. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de la hormona del crecimiento tiene una longitud de 191 aminoácidos.
22. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de la hormona del crecimiento es un antagonista del receptor de la hormona del crecimiento.
23. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la variante de la hormona del crecimiento es capaz de unirse al receptor de la hormona del crecimiento.
24. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el antagonista del

receptor de la hormona del crecimiento se une al receptor de la hGH en un ensayo de SPR, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 2 en la presente descripción.

25. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el antagonista del receptor de la hormona del crecimiento se une al receptor de la hGH en un ensayo de afinidad de unión por ITC, tal como se describe en el Ejemplo 3 en la presente descripción.
26. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el antagonista del receptor de la hormona del crecimiento es un antagonista en el receptor de la hormona del crecimiento.
27. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el antagonista del receptor de la hormona del crecimiento es capaz de inhibir la actividad de la hGH.
28. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el antagonista del receptor de la hormona del crecimiento es capaz de inhibir la actividad de la hGH en un ensayo de actividad por STAT3, tal como se describe en el Ejemplo 4 en la presente descripción.
29. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el antagonista del receptor de la hormona del crecimiento es capaz de inhibir la actividad de la hGH en un ensayo de actividad BAF-3 GHR, tal como se describe en el Ejemplo 5 en la presente descripción.

30. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el antagonista del receptor de la hormona del crecimiento tiene mejores propiedades farmacocinéticas.
31. El antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el antagonista del receptor de la hormona del crecimiento tiene un aumento de la semivida terminal cuando se determina en ratas, tal como se describe en el Ejemplo 6 en la presente descripción.
32. Una composición farmacéutica que comprende el antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
33. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento es el compuesto 1 o el compuesto 1a.
34. Un antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, para su uso como un medicamento.
35. Un antagonista de acción prolongada del receptor de la hormona del crecimiento como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades causadas por niveles excesivos de la hormona del crecimiento humana y/o del IGF-1, tales como acromegalia o gigantismo.
36. Un ácido nucleico que codifica una variante de la hormona del crecimiento humana que comprende las siguientes modificaciones de aminoácidos en comparación con la hGH: H18D, H21N, L101C, G120R, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, e I179T (GHv-1);

H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, e I179T (GHv-2); o

H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, D171S, E174S, e I179T (GHv-3).

37. Un ácido nucleico que codifica una variante de la hormona del crecimiento humana que comprende las siguientes modificaciones de aminoácidos en comparación con la hGH:

H18D, H21N, L101C, G120R, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, e I179T.

38. Un vector que comprende un ácido nucleico que codifica una variante de la hormona del crecimiento humana que comprende la siguiente modificación de aminoácido en comparación con la hGH:

H18D, H21N, L101C, G120R, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, e I179T (GHv-1);

H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, e I179T (GHv-2); o

H18D, H21N, L101C, G120R, N149D, N152D, R167N, D171S, E174S, e I179T (GHv-3).

39. Un vector que comprende un ácido nucleico que codifica una variante de la hormona del crecimiento humana que comprende la siguiente modificación de aminoácido en comparación con la hGH:

H18D, H21N, L101C, G120R, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S, e I179T.

40. El vector de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38-39, en donde la variante de la hormona del crecimiento humana se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, y SEQ ID NO: 4.

41. El vector de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la variante de la hormona del crecimiento humana es la SEQ ID NO: 2.

42. Una célula huésped que comprende un vector de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38-41.
43. Un proceso para preparar una variante de la hormona del crecimiento humana seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, y SEQ ID NO: 4, que comprende cultivar una célula huésped que comprende un vector de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38-41.
44. Un proceso para preparar una variante de la hormona del crecimiento humana de SEQ ID NO: 2, que comprende cultivar una célula huésped que comprende un vector de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38-41.