

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 603**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/26** (2006.01)

**A61K 47/18** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2003 PCT/US2003/03111**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2003 WO03072195**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2003 E 03707669 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 1478233**

54 Título: **Procedimiento de administración de moléculas GLP-1**

30 Prioridad:

**20.02.2002 US 358184 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**01.06.2017**

73 Titular/es:

**EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)  
4 Becker Farm Road, Suite 103  
Roseland, NJ 07068, US**

72 Inventor/es:

**KHAN, MOHAMMED, AMIN;  
JONES, BRYAN EDWARD y  
MCGILL, JOHN MCNEILL**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 614 603 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de administración de moléculas GLP-1

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una formulación útil para la administración oral que comprende un compuesto péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1) y un agente de administración específico. La administración oral de las formulaciones se puede usar para tratar la diabetes tipo 2 así como una variedad de otras dolencias.

**Antecedentes de la invención**

10 A lo largo de los últimos decenios, se han hecho continuos avances para mejorar el tratamiento de la diabetes mellitus. Aproximadamente un 90 % de las personas con diabetes tienen la diabetes de tipo 2, también conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Los diabéticos tipo 2 siguen produciendo generalmente insulina, pero las células del cuerpo no pueden utilizar eficazmente la insulina. Esto se debe principalmente a que la cantidad de insulina producida en respuesta a los niveles de azúcar crecientes en sangre no es suficiente para permitir a las células capturar glucosa y, por tanto, reducir los niveles de azúcar en la sangre.

15 Una gran cantidad de datos de investigación clínicos y preclínicos sugieren que los compuestos de péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1) son muy prometedores como tratamiento para la diabetes de tipo 2 y otras dolencias. GLP-1 induce numerosos efectos biológicos tales como estimular la secreción de insulina, inhibiendo la secreción de glucagón, inhibiendo el vaciado gástrico, potenciando el uso de glucosa, e induciendo la pérdida de peso. Adicionalmente, los estudios preclínicos sugieren que GLP-1 también puede actuar para evitar el deterioro de los linfocitos  $\beta$  que se produce a medida que la enfermedad progresa. Quizás, la característica más sobresaliente del  
20 GLP-1 es su capacidad para estimular la secreción de insulina sin el riesgo asociado de hipoglucemia que se observa cuando se utiliza terapia con insulina o con algunos tipos de terapias orales que actúan aumentando la expresión de insulina.

25 Sin embargo, el desarrollo de un producto terapéutico de GLP-1 ha sido muy difícil. Esto se debe principalmente a causa de la inestabilidad del péptido durante el procedimiento de fabricación, en las formulaciones en solución, e *in vivo*. Los únicos estudios clínicos publicados que emplean compuestos de GLP-1 para tratar la hiperglucemia u otras dolencias que implican la formulación de compuestos de GLP-1 de tal forma que se suministra mediante inyección subcutánea o mediante infusión subcutánea continua o administración intravenosa continua. Muchos de los diabéticos tipo 2 o pacientes obesos que desean perder peso no están dispuestos a iniciar un régimen de tratamiento que puede implicar varias inyecciones al día. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar compuestos terapéuticos de GLP-1  
30 que se puedan administrar mediante medios alternativos no invasivos tales como la administración oral.

35 Desafortunadamente, existen numerosas barreras para administrar péptidos eficazmente por vía oral. El elevado contenido ácido y las enzimas digestivas ubicuas del tracto digestivo frecuentemente degradan proteínas y péptidos antes de que lleguen al sitio de absorción. Adicionalmente, muchos péptidos pueden atravesar eficazmente las células de la membrana epitelial del intestino delgado para alcanzar el torrente sanguíneo. Finalmente, muchos fármacos se vuelven insolubles a los bajos niveles de pH que aparecen en el tracto digestivo y, así, no se absorben con eficacia.

40 El hecho de que compuestos de GLP-1 sean relativamente inestables en las formulaciones en solución, solamente permanecen en solución en un intervalo de condiciones bastante estrecho, y tienen una semivida *in vivo* corta cuando se administra en forma de formulación en solución, lo que sugiere que estos compuestos no se pueden administrar eficazmente por vía oral. Por lo tanto, ha sido sorprendente que los compuestos GLP-1 se pudieran formular de tal forma que las moléculas biológicamente activas se absorbieran en el torrente sanguíneo después de la administración oral.

45 La presente invención implica el uso de moléculas específicas de agentes de administración que interactúan con compuestos de GLP-1 de forma no covalente para permitir que los compuestos atraviesen las membranas del intestino y permanezcan terapéuticamente activos. Aunque los agentes de suministro utilizados en la presente invención se han descrito en una serie de patentes de Estados Unidos, (véanse las patentes de Estados Unidos 5.541.155; 5.693.338; 5.976.569; 5.643.957; 5.955.503; 6.100.298; 5.650.386; 5.866.536; 5.965.121; 5.989.539; 6.001.347; 6.071.510; 5.820.881; y 6.242.495; véase *también* los documentos WO 02/02509; WO 01/51454; WO 01/44199; WO 01/32130; WO 00/59863; WO 00/50386; WO 00/47188; y WO 00/40203), la administración oral de compuestos que comprenden  
50 GLP-1 con estos agentes de suministro no se ha divulgado ni sugerido. Adicionalmente, numerosos parámetros determinan si un determinado tipo de compuestos se puede administrar eficazmente junto con una o más clases de agentes de suministro. Por ejemplo, la conformación del péptido, las cargas superficiales de la molécula en determinadas condiciones de formulación, el perfil de solubilidad, la estabilidad como componente formulado, así como la susceptibilidad a la digestión mediante proteasa y la estabilidad *in vivo*, todos ellos incluyen la capacidad de suministrar un compuesto por vía oral.

55

El documento US 5.614.492 divulga el derivado de GLP-1 denominado GLP-1(7-36) y su uso para en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II.

El documento WO 95/28920 se refiere a ácidos carboxílicos útiles para suministrar agentes biológicamente activos sensibles mediante administración oral.

- 5 El documento US 6.242.495 divulga compuestos transportadores y composiciones útiles en el suministro de principios activos.

Herrmann y col., 1995, Digestion, Vol. 56, N.º 2: 117-126, describe que la administración oral de glucosa induce una liberación de GLP-1 bifásica, paralela a la secreción de insulina.

- 10 Ninguno de los documentos de la técnica anterior, solos o en combinación, divulga una formulación que comprende un compuesto de GLP-1 que tenga la SEQ ID NO: 2 y un agente de administración seleccionado entre cualquiera de los agentes de suministro citados en las presentes reivindicaciones. Adicionalmente, ninguno de los documentos de la técnica anterior, solos o en combinación, divulga o sugiere que los agentes de suministro específicos de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar de forma eficaz para estabilidad los compuestos GLP-1 de la SEQ ID NO: 2.

### **Sumario de la invención**

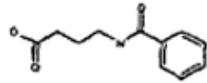
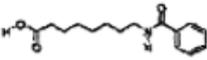
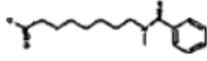
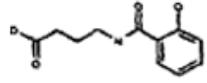
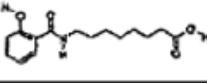
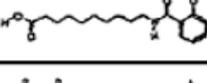
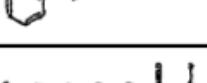
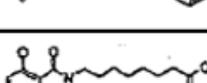
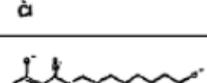
- 15 La presente invención abarca el desarrollo de novedosas formulaciones que comprenden compuestos de GLP-1 y agentes de suministro que se pueden administrar por vía oral. La presente invención proporciona una formulación que se pueden administrar por vía oral que comprende un compuesto de GLP-1 y un agente de administración específico.

- 20 Los agentes de administración preferidos se describen en la Tabla 1. Los agentes de administración más preferidos son los agentes de administración que corresponden a los números de la Tabla 1 seleccionados entre el grupo que consiste en 1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 31, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 51, 52, y 54.

### **Descripción detallada de la invención**

De forma detallada, la presente invención se refiere a los siguientes puntos:

- 25 1. Una formulación que comprende un compuesto de GLP-1 de la SEQ ID NO: 2 y un agente de administración seleccionado entre los agentes de administración 1,2,3,4,5,6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 5, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41,42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51,52, 53, 54, 55, y 56, como se muestra en la siguiente tabla.

n.º	Estructura agente administración	Péptido
1		A
2		A
3		A
4		A
5		A
6		A
7		A
8		A
9		A
10		A
11		A

2. La formulación del agente 1, en la que el agente de administración se selecciona entre los agentes 1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 31, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 51, 52, y 54.
- 5 3. La formulación del agente 1, en la que el agente de administración es el agente 3.
4. La formulación del agente 1, en la que el agente de administración es el agente 7.
5. La formulación del agente 1, en la que el agente de administración es el agente 8.
6. La formulación del agente 1, en la que el agente de administración es el agente 9.
7. La formulación del agente 1, en la que el agente de administración es el agente 10.
- 10 8. La formulación del agente 1, en la que el agente de administración es el agente 13.
9. La formulación del agente 1, en la que el agente de administración es el agente 15.
10. La formulación del agente 1, en la que el agente de administración es el agente 19.
11. La formulación del agente 1, en la que el agente de administración es el agente 27.
12. La formulación del agente 1, en la que el agente de administración es el agente 53.
- 15 13. La formulación del agente 1, en la que el agente de administración es el agente 54.
14. La formulación de uno cualquiera de los agentes 1 a 13 que comprende además uno o más excipientes seleccionados entre un tampón farmacéuticamente aceptable, un agente de suspensión, un codisolvente, un conservante, y un agente de isotonicidad.
- 20 15. La formulación de uno cualquiera de los agentes 1 a 14 en forma de un sólido, tal como un comprimido, cápsula o partícula, tal como un polvo.

16. La formulación de cualquiera de los agentes 1 a 15 para su uso como medicamento.

17. Uso de una formulación de uno cualquiera de los agentes 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes no insulino dependiente.

5 18. Uso de una formulación de uno cualquiera de los agentes 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

19. Uso de una formulación de uno cualquiera de los agentes 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre diabetes insulino dependiente, ictus, infarto de miocardio, cambios catabólicos posteriores a cirugía, dispepsia funcional y síndrome del intestino irritable.

10 20. La formulación del agente 1, en la que el compuesto GLP-1 tiene la secuencia HVEGFTSDVSSYLEEQAAKEFIWLVKGRG.

El código de tres letras usado como abreviatura de aminoácidos utilizado en la presente memoria descriptiva está de acuerdo con la lista incluida en la Tabla 3 del Anexo C, Apéndice 2 de las instrucciones administrativas del PCT y con el apartado 1.822(d)(1) del capítulo 37 del C.F.R. (2000).

15 Para los fines de la presente invención tal como se divulgan y se describen en la presente memoria, los siguientes términos y abreviaturas se definen de la siguiente forma.

20 El término "formulación" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un compuesto de GLP-1 y a un agente de administración especificado combinados entre sí que se pueden administrar por vía oral de tal forma que dicho compuesto de GLP-1 atraviesa el intestino hacia la circulación sistémica, y tiene la capacidad de unirse al receptor de GLP-1 e iniciar una ruta de transducción de la señal que da como resultado una actividad insulino trópica. La formulación puede comprender opcionalmente otros agentes, siempre que el GLP-1 retenga su capacidad para unirse al receptor de GLP-1.

El término "oral" tal como se usa en la presente memoria se refiere a la administración de un compuesto por boca, de tal forma que el compuesto pasa por el estómago, intestino delgado, o el intestino grueso hacia la circulación sistémica.

25 El término "compuesto de GLP-1" tal como se usa en la presente memoria se refiere a los polipéptidos que incluyen los polipéptidos GLP-1 de origen natural (GLP-1(7-37)OH y GLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>), fragmentos de GLP-1, análogos de GLP-1, derivados de GLP-1 o polipéptidos GLP-1 de origen natural, fragmentos de GLP-1, o análogos de GLP-1, y Exendina-3 y Exendina-4 que tienen la capacidad de unirse al receptor de GLP-1 e iniciar una ruta de transducción de la señal que da como resultado una actividad insulino trópica.

30 El término "actividad insulino trópica" se refiere a la capacidad de estimular la secreción de insulina en respuesta a niveles de glucosa elevados, ocasionando de esta forma la captación de glucosa por las células y la disminución de los niveles de glucosa en plasma. Por ejemplo, la actividad insulino trópica se puede determinar usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Una molécula de GLP-1 tiene actividad insulino trópica si las células de los islotes secretan niveles de insulina en la presencia de la molécula de GLP-1 por encima de los niveles de fondo.

35 El término "resistente a DPP IV" se refiere a moléculas de GLP-1 que tienen una estabilidad metabólica prolongada y una actividad biológica mejorada. Por ejemplo, la resistencia a DPP IV se puede determinar usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Una molécula de GLP-1 es resistente a DPP IV si, en presencia de DPP IV, la molécula de GLP-1 tiene una estabilidad metabólica prolongada superior a la del GLP-1 natural. Las moléculas de GLP-1 resistentes a DPP IV pueden tener un cambio de aminoácido en el sitio de reconocimiento de DPP IV (posición 8), o los péptidos resistentes a DPP IV pueden tener un grupo unido que restringe la accesibilidad de DPP IV al sitio de reconocimiento, o ambos.

45 Un "fragmento de GLP-1" es un polipéptido obtenido por truncamiento de uno o más de los aminoácidos del extremo N o el extremo C del GLP-1 (7-37)OH o un análogo o derivado del mismo. La nomenclatura utilizada para describir GLP-1 (7-37)OH es también aplicable a fragmentos de GLP-1. Por ejemplo, GLP-1 (9-36)OH denota un fragmento de GLP-1 obtenido por truncamiento de dos aminoácidos del extremo N y un aminoácido del extremo C. Los aminoácidos del fragmento se denotan por el mismo número que el aminoácido correspondiente en GLP-1(7-37)OH. Por ejemplo, el ácido glutámico del extremo N de GLP-1 (9-36)OH está en la posición 9; la posición 12 está ocupada por fenilalanina; la posición 22 está ocupada por glicina, como en GLP-1(7-37)OH. Para GLP-1(7-36)OH, la glicina en la posición 37 del GLP-1(7-37)OH se ha eliminado.

50 Un "análogo de GLP-1" tiene homología suficiente con GLP-1 (7-37)OH o un fragmento de GLP-1 (7-37)OH de tal forma que dicho análogo tiene actividad insulino trópica. Preferentemente, un análogo de GLP-1 tiene la secuencia de aminoácidos de GLP-1 (7-37)OH o un fragmento del mismo, modificado de tal forma que uno, dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos se diferencian del aminoácido en la posición correspondiente del GLP-1(7-37)OH o un fragmento de GLP-1(7-37)OH. En la nomenclatura utilizada en la presente memoria para designar los compuestos de GLP-1, el aminoácido sustituyente y su posición se indican antes de la estructura precursora. Por ejemplo, Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH designa un compuesto de GPL-1 en el que la glicina que normalmente se encuentra en la posición 22 del GLP-1(7-37)OH se ha sustituido por un ácido glutámico; Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH designa un compuesto de GPL-1 en el que la alanina que normalmente se encuentra en la posición 8 y la glicina que normalmente se encuentra en la

posición 22 del GLP-1 (7-37)OH se han sustituido por valina y ácido glutámico, respectivamente.

Las moléculas de GLP-1 también incluyen polipéptidos en los que uno o más de los aminoácidos se han añadido al extremo N o al extremo C del GLP-1(7-37)OH, o fragmentos o análogos del mismo. Se prefiere que las moléculas de GLP-1 de este tipo tengan aproximadamente treinta y nueve aminoácidos. Los aminoácidos de la molécula de GLP-1 "extendida" se denotan por el mismo número que el aminoácido correspondiente en GLP-1(7-37)OH. Por ejemplo, para una molécula de GLP-1 obtenida por adición de dos aminoácidos al extremo N del GLP-1 (7-37)OH, el aminoácido del extremo N se encuentra en la posición 5; y para una molécula de GLP-1 obtenida por adición de un aminoácido al extremo C del GLP-1(7-37)OH, el aminoácido del extremo C se encuentra en la posición 38. Por lo tanto, la posición 12 está ocupada por fenilalanina y la posición 22 está ocupada por glicina en ambos de estos compuestos de GLP-1 "extendidos", como en GLP-1(7-37)OH. Los aminoácidos 1-6 de una molécula de GLP-1 extendida son preferentemente iguales o bien una sustitución conservativa de los aminoácidos en la posición correspondiente del GLP-1(1-37)OH. Los aminoácidos 38-45 de una molécula de GLP-1 extendida son preferentemente iguales o bien una sustitución conservativa de los aminoácidos en la posición correspondiente del glucagón o la Exendina-4.

Un "derivado de GLP-1" se refiere a una molécula que tiene la secuencia de aminoácidos del GLP-1, un fragmento de GLP-1, o un análogo de GLP-1, pero que tiene adicionalmente una modificación química en uno o más de sus grupos secundarios de aminoácidos, átomos de carbono  $\alpha$ , grupo amino terminal, o grupo de ácido carboxílico terminal. Una modificación química incluye, pero no de forma limitativa, adición de restos químicos, creación de nuevos enlaces, y eliminación de restos químicos. Las modificaciones en los grupos secundarios de aminoácidos incluyen, sin limitación, acilación de grupos  $\epsilon$ -amino de lisina, N-alquilación de la arginina, histidina, o lisina, alquilación de grupos ácido glutámico o aspártico o carboxílico, y desaminación de glutamina o asparagina. Las modificaciones del grupo amino terminal incluyen, sin limitación, modificaciones desamino, N-alquilo inferior, N-dialquilo inferior, y N-acilo. Las modificaciones en el grupo carboxi terminal incluyen, sin limitación, la amida, alquilamida inferior, dialquilamida, y modificaciones de éster de alquilo inferior. Alquilo inferior es alquilo  $C_1$ - $C_4$ . Además, uno o más grupos secundarios, o grupos terminales, pueden protegerse con grupos protectores conocidos del químico experto en proteínas. El átomo de carbono  $\alpha$  de un aminoácido puede estar monometilado o dimetilado.

Para los fines de la presente invención, un ensayo de señalización del receptor GLP-1 *in vitro* se utiliza para determinar si un péptido GLP-1 extendido mostrará actividad insulínica *in vivo*. Los péptidos GLP-1 extendidos abarcados por la presente invención tienen una potencia *in vitro* que no es inferior a un décimo de la potencia *in vitro* del análogo de GLP-1 resistente a GLP-1 conocido como Val<sup>6</sup>-GLP-1(7-37)OH. Más preferentemente, los péptidos GLP-1 extendidos de la presente invención son tan potentes o más que Val<sup>6</sup>-GLP-1(7-37)OH.

Potencia "*in vitro*" tal como se usa en la presente memoria es la medida de la capacidad de un péptido para activar el receptor GLP-1 en un ensayo con células. Potencia *in vitro* se expresa como el valor "CE<sub>50</sub>" que es la concentración eficaz del compuesto que da como resultado un 50 % de la actividad en un experimento de respuesta a una única dosis. Para los fines de la presente invención, La potencia *in vitro* se determina usando un ensayo de fluorescencia que utiliza células HEK-293 AuroraCRE-BLAM que expresan de forma estable el receptor GLP-1 humano. Estas células HEK-293 han integrado de manera estable un vector de ADN que tiene un elemento sensible a AMVc (CRE) que impulsa la expresión del gen de la  $\beta$ -lactamasa (BLAM). La interacción de un agonista de GLP-1 con el receptor inicia una señal que da como resultado la activación del elemento sensible a AMC y la posterior expresión de la  $\beta$ -lactamasa. El sustrato CCF2/AM de la  $\beta$ -lactamasa que emite fluorescencia cuando se escinde mediante la  $\beta$ -lactamasa (Aurora Biosciences Corp.) se puede añadir posteriormente a células que se han expuesto a una cantidad específica de agonista de GLP-1 para proporcionar una medida de la potencia agonista de GLP-1. El ensayo se describe adicionalmente en Zloarnik, y col. (1998) Science 279:84-88 (Véase también el Ejemplo 1). Los valores CE<sub>50</sub> de los compuestos relacionados en el ejemplo 1 se determinaron usando un ensayo BLAM anteriormente descrito mediante la generación de una curva dosis-respuesta comprendida entre 0,00003 nanomolar y 30 nanomolar. Los valores de potencia *in vitro* relativos se establecieron analizando Val<sup>6</sup>-GLP-1(7-37)OH como control y asignando al control un valor de referencia de 1.

El término "agente de suministro" se refiere a moléculas de las patentes de Estados Unidos 5.541.155; 5.693.338; 5.976.569; 5.643.957; 5.955.503; 6.100.298; 5.650.386; 5.866.536; 5.965.121; 5.989.539; 6.001.347; 6.071.510; 5.820.881; y 6.242.495; y el documento WO 02/02509; WO 01/51454; WO 01/44199; WO 01/32130; WO 00/59863; WO 00/50386; WO 00/47188; y el documento WO 00/40203. Los agentes de suministro se derivan generalmente de aminoácidos y son útiles en formulaciones orales de la presente invención. Los aminoácidos derivados pueden estar en forma de poliaminoácidos, y péptido. Un aminoácido es cualquier ácido carboxílico que tiene al menos un grupo amino libre e incluye aminoácidos tanto naturales como sintéticos. Los poliaminoácidos son bien péptidos o dos o más aminoácidos unidos mediante un enlace formados por otros grupos que se pueden unir, por ejemplo, un éster, anhídrido, o enlace anhídrido. Los péptidos son dos o más aminoácidos unidos mediante un enlace peptídico. Los péptidos pueden variar en longitud desde dipéptidos con dos aminoácidos a polipéptidos con varios cientos de aminoácidos. Los péptidos preferidos incluyen dipéptidos, tripéptidos, tetrapéptidos, y pentapéptidos.

Además, los agentes de administración de la presente invención estén opcionalmente en forma de sal. Los ejemplos de sales incluyen sodio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético, sulfato, fosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, ácido bromhídrico, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, y carbonato de potasio.

Las diferentes formulaciones orales de la presente invención pueden abarcar opcionalmente un tampón farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tampones farmacéuticamente aceptables incluyen tampones fosfatos tales como fosfato de sodio dibásico, TRIS, glicilglicina, maleato, acetato de sodio, citrato de sodio, tartrato de sodio, o un aminoácido tal como glicina, histidina, lisina o arginina. Otros tampones farmacéuticamente aceptables son conocidos en la materia. Preferentemente, el tampón se selecciona entre el grupo que consiste en fosfato, TRIS, maleato, y glicina. Aún más preferentemente, el tampón es TRIS.

Preferentemente, la concentración de TRIS está comprendida entre aproximadamente 1 mM y 100 mM. Incluso más preferentemente, la concentración está comprendida entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 50 mM, lo más preferentemente, el tampón es aproximadamente 20 mM.

El pH de las formulaciones orales se ajusta para proporcionar estabilidad y ser aceptable para administración oral. Preferentemente, el pH se ajusta a entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 9,0, más preferentemente, el pH está entre 7,4 y 8,4. Incluso más preferentemente, el pH está entre 7,8 y 8,4. De manera más preferida, el pH está entre 7,8 y 8,1.

Las diferentes formulaciones orales de la presente invención pueden abarcar opcionalmente un agente de suspensión. Algunos agentes de administración requieren un agente de suspensión debido a sus características de solubilidad. Un ejemplo de un agente de suspensión es hidroxipropilmetilcelulosa. Preferentemente, la concentración final de hidroxipropilmetilcelulosa está comprendida entre 2 % y aproximadamente un 10 % (peso/volumen). Incluso más preferentemente, la concentración está comprendida entre 2 % y aproximadamente un 5 % (p/v). Muy preferentemente, la concentración es de aproximadamente un 3,9 % (p/v).

Las formulaciones orales de la presente invención pueden comprender opcionalmente un codisolvente. Algunos agentes de administración requieren codisolvente debido a sus características de solubilidad. Los ejemplos de codisolventes incluyen el etanol, N-metilpirrolidina, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, glicofurol, etoxidol, propilenglicol, polietilenglicol 300 y polivinilpirrolidona. Preferentemente, la concentración final de los codisolventes está comprendida entre aproximadamente 5 % y aproximadamente un 30 % (volumen/volumen). Incluso más preferentemente, la concentración está comprendida entre 10 % y aproximadamente un 25 % (v/v). Muy preferentemente, la concentración es de aproximadamente un 20 % (v/v).

Las formulaciones orales de la presente invención pueden comprender opcionalmente un conservante. Conservante se refiere a un compuesto que se añade a la formulación para actuar como agente antimicrobiano. Entre los conservantes conocidos en la técnica como eficaces y aceptables en formulaciones parenterales se encuentran los conservantes fenólicos, alquilparabenos, alcohol bencílico, clorobutano, resorcinol, y otros conservantes similares, y varias mezclas de los mismos. Los ejemplos de derivados fenólicos incluyen cresoles y fenol o una o una mezcla de cresoles y fenol. Los ejemplos de cresoles incluyen meta-cresol, orto-cresol, para-cresol, clorocresol, o mezclas de los mismos. Los alquilparabenos se refieren a un alquil C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> parabeno, o mezclas de los mismos. Los ejemplos de alquilparabenos incluyen metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, o butilparabeno. Las concentraciones deben ser suficientes para mantener la eficacia conservante retardando el crecimiento microbiano. Preferentemente, el conservante es un derivado de fenol. Más preferentemente, el conservante es un cresol. Incluso más preferentemente, el conservante es meta-cresol.

Una concentración preferida de un conservante en la mezcla final es de aproximadamente 1,0 mg/ml a aproximadamente 20,0 mg/ml. Los intervalos más preferidos para la concentración de conservante en la mezcla final son de aproximadamente 2,0 mg/ml a aproximadamente 8,0 mg/ml, de aproximadamente 2,5 mg/ml a aproximadamente 4,5 mg/ml y de aproximadamente 2,0 mg/ml a aproximadamente 4,0 mg/ml. Una concentración muy preferida de conservante en la mezcla final es de aproximadamente 3,0 mg/ml.

Las formulaciones orales de la presente invención pueden comprender opcionalmente un agente de isotonicidad. Los agentes de isotonicidad se refieren a compuestos que se toleran fisiológicamente y transmiten una tonicidad adecuada a la formulación para evitar el flujo neto de agua a través de las membranas celulares. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen glicerina, sales, por ejemplo, NaCl, y azúcares, por ejemplo, dextrosa, manitol, y sacarosa. Estos compuestos se utilizan habitualmente para dichos fines en concentraciones conocidas. Se pueden añadir uno o más agentes de tonicidad para ajustar la fuerza iónica o tonicidad. El agente de isotonicidad preferido es NaCl. La concentración de NaCl está comprendida preferentemente entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 200 mM, más preferida entre aproximadamente 50  $\mu$ M y aproximadamente 150 mM, y lo más preferido es de aproximadamente 100 mM.

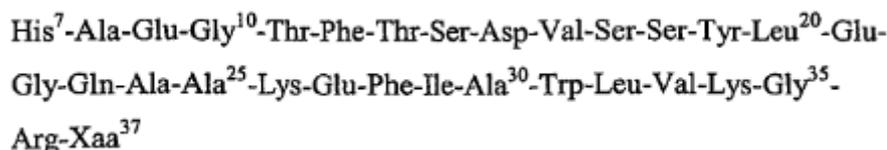
Las composiciones de administración pueden estar alternativamente en la forma de un sólido, tal como un comprimido, cápsula o partícula, tal como un polvo. Las formas farmacéuticas sólidas se pueden preparar mezclando la forma sólida del compuesto con la forma sólida del principio activo. Como alternativa, se puede obtener un sólido a partir de una solución del principio activo por procedimientos conocidos en la materia, tal como criodesecación, precipitación, cristalización y dispersión de sólido.

Compuestos de GLP-1 descritos en la presente memoria:

Los compuestos de GLP-1 se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos conocidos en la técnica tales como la química de síntesis en fase sólida, purificación de moléculas de GLP-1 a partir de sus fuentes naturales, tecnología de ADN recombinante, o una combinación de estos procedimientos. Por ejemplo, los procedimientos para preparar péptidos de GLP-1 se describen en las patentes de Estados Unidos con números 5.118.666; 5.120.712; 5.512.549; 5.977.071; y 6.191.102.

Como es habitual en la técnica, el extremo amino del GLP-1 (7-37)OH recibe el resto 7 como número asignado, y el extremo carboxi recibe el 37 como número asignado. El resto de aminoácidos del polipéptido se numeran consecutivamente, como se muestra en la SEQ ID NO:1. Por ejemplo, la posición 12 es fenilalanina y la posición 22 es glicina.

Los dos péptidos de GLP-1 truncados de origen natural se representan en la Fórmula I, SEQ ID NO:1.



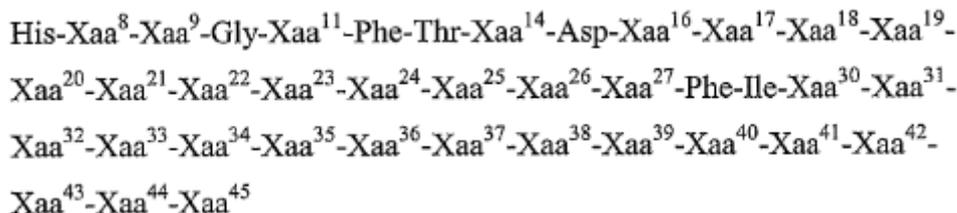
Fórmula I, SEQ ID NO: 1

en la que:

Xaa<sup>37</sup> es Gly, o -NH<sub>2</sub>.

Preferentemente, un compuesto de GPL-1 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1 o se ha modificado de tal forma que uno, dos, tres, cuatro o cinco de los aminoácidos difieren de la SEQ ID NO:1.

Un grupo preferido de compuestos de GLP-1 se compone de análogos de GLP-1 de Fórmula I (SEQ ID NO:2).



Fórmula I (SEQ ID NO:2)

en la que:

Xaa<sup>8</sup> es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>9</sup> es Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>11</sup> es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>14</sup> es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>16</sup> es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp, o Lys;

Xaa<sup>17</sup> es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>18</sup> es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, o Lys;

Xaa<sup>19</sup> es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, o Lys;

Xaa<sup>20</sup> es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, o Lys;

Xaa<sup>21</sup> es Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>22</sup> es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>23</sup> es Gln, Asn, Arg, Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>24</sup> es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>25</sup> es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>26</sup> es Lys, Arg, Gln, Glu, Asp, o His;

Xaa<sup>27</sup> es Leu, Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>30</sup> es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>31</sup> es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>32</sup> es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>33</sup> es Val, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Glu, Asp, o Lys;

Xaa<sup>34</sup> es Asn, Lys, Arg, Glu, Asp, o His;

Xaa<sup>35</sup> es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, o Lys;

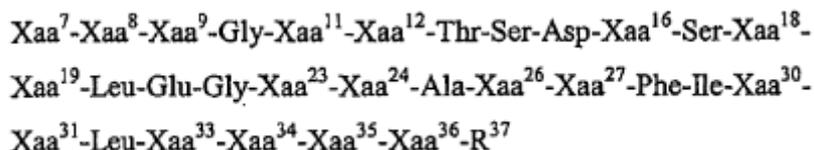
- Xaa<sup>36</sup> es Gly, Arg, Lys, Glu, Asp, o His;  
 Xaa<sup>37</sup> es Pro, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, o Lys, o está eliminado;  
 Xaa<sup>38</sup> es Ser, Arg, Lys, Glu, Asp, o His, o está eliminado;  
 Xaa<sup>39</sup> es Ser, Arg, Lys, Glu, Asp, o His, o está eliminado;  
 5 Xaa<sup>40</sup> es Gly, Asp, Glu, o Lys, o está eliminado;  
 Xaa<sup>41</sup> es Ala, Phe, Trp, Tyr, Glu, Asp, o Lys, o está eliminado;  
 Xaa<sup>42</sup> es Ser, Pro, Lys, Glu, o Asp, o está eliminado;  
 Xaa<sup>43</sup> es Ser, Pro, Glu, Asp, o Lys, o está eliminado;  
 Xaa<sup>44</sup> es Gly, Pro, Glu, Asp, o Lys, o está eliminado; y  
 10 Xaa<sup>45</sup> es Ala, Ser, Val, Glu, Asp, o Lys, Ala-NH<sub>2</sub>, Ser-NH<sub>2</sub>, Val-NH<sub>2</sub>, Glu-NH<sub>2</sub>, Asp-NH<sub>2</sub>, o Lys-NH<sub>2</sub>, o está eliminado;

siempre que, cuando el aminoácido en posición 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, o 44 se haya eliminado, entonces, cada aminoácido posterior a dicho aminoácido también se ha eliminado.

- 15 Se prefiere que el compuesto de GPL-1 de fórmula I contiene menos de seis aminoácidos que difieren de los correspondientes aminoácidos de GLP-1(7-37)OH o Exendina-4. Es más preferido que menos de cinco aminoácidos difieran de los correspondientes aminoácidos de GLP-1 (7-37)OH o Exendina-4. Es incluso más preferido que menos de cuatro aminoácidos difieran de los correspondientes aminoácidos de GLP-1 (7-37)OH o Exendina-4.

- 20 Los compuestos de GLP-1 descritos en la presente memoria incluyen derivados de fórmula I tal como un éster C-1-6, o amida, o alquil-1-6-amida, o dialquil-1-6-amina de los mismos. El documento WO 99/43706 describe derivados de compuestos de GLP-1 de fórmula I. También se describen compuestos de fórmula I derivatizados como se describe en el documento WO 99/43706 y no derivatizados.

Otro grupo de compuestos de GLP-1 descritos en la presente memoria está compuesto por análogos de GLP-1 de fórmula II (SEQ ID NO:3):

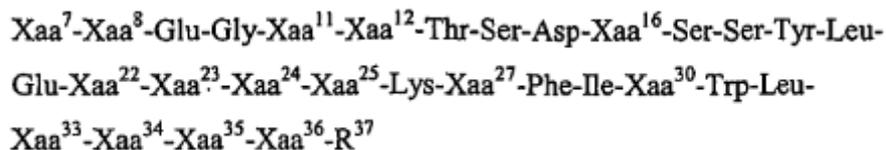


- 25 **Fórmula II (SEQ ID NO:3)**

en la que:

- Xaa<sup>7</sup> es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, β-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina o α-metil-histidina;  
 Xaa<sup>8</sup> es: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser, o Thr;  
 30 Xaa<sup>9</sup> es: Thr, Ser, Arg, Lys, Trp, Phe, Tyr, Glu, o His;  
 Xaa<sup>11</sup> es: Asp, Glu, Arg, Thr, Ala, Lys, o His;  
 Xaa<sup>12</sup> es: His, Trp, Phe, o Tyr;  
 Xaa<sup>16</sup> es: Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Tyr, Glu, o Ala;  
 Xaa<sup>18</sup> es: His, Pro, Asp, Glu, Arg, Ser, Ala, o Lys;  
 35 Xaa<sup>19</sup> es: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, o Cys;  
 Xaa<sup>23</sup> es: His, Asp, Lys, Glu, Gln, o Arg;  
 Xaa<sup>24</sup> es: Glu, Arg, Ala, o Lys;  
 Xaa<sup>26</sup> es: Trp, Tyr, Phe, Asp, Lys, Glu, o His;  
 Xaa<sup>27</sup> es: Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg, o Lys;  
 40 Xaa<sup>30</sup> es: Ala, Glu, Asp, Ser, o His;  
 Xaa<sup>31</sup> es: Asp, Glu, Ser, Thr, Arg, Trp, o Lys;  
 Xaa<sup>33</sup> es: Asp, Arg, Val, Lys, Ala, Gly, o Glu;  
 Xaa<sup>34</sup> es: Glu, Lys, o Asp;  
 Xaa<sup>35</sup> es: Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His, o Glu;  
 45 Xaa<sup>36</sup> es: Thr, Ser, Asp, Trp, Tyr, Phe, Arg, Glu, o His;  
 R<sup>37</sup> es: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, Gly, Gly-Pro, o está eliminado.

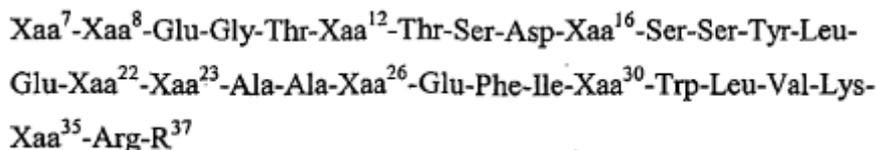
Otro grupo de compuestos de GLP-1 descritos en la presente memoria está compuesto por análogos de GLP-1 de fórmula III (SEQ ID NO:4):

**Fórmula III (SEQ ID NO:4)**

en la que:

- 5 Xaa<sup>7</sup> es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, β-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometilhistidina o α-metilhistidina;
- Xaa<sup>8</sup> es: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser, o Thr;
- Xaa<sup>11</sup> es: Asp, Glu, Arg, Thr, Ala, Lys, o His;
- Xaa<sup>12</sup> es: His, Trp, Phe, o Tyr;
- 10 Xaa<sup>16</sup> es: Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Glu, o Ala;
- Xaa<sup>22</sup> es: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, o Cys;
- Xaa<sup>23</sup> es: His, Asp, Lys, Glu, o Gln;
- Xaa<sup>24</sup> es: Glu, His, Ala, o Lys;
- Xaa<sup>25</sup> es Asp, Lys, Glu, o His;
- Xaa<sup>27</sup> es: Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg, o Lys;
- 15 Xaa<sup>30</sup> es: Ala, Glu, Asp, Ser, o His;
- Xaa<sup>33</sup> es: Asp, Arg, Val, Lys, Ala, Gly, o Glu;
- Xaa<sup>34</sup> es: Glu, Lys, o Asp;
- Xaa<sup>35</sup> es: Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His, o Glu;
- 20 Xaa<sup>36</sup> es: Arg, Glu, o His;
- R<sup>37</sup> es: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, Gly, Gly-Pro, o está eliminado.

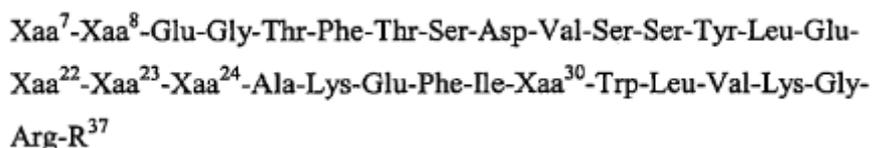
Otro grupo de compuestos de GLP-1 descritos en la presente memoria se compone de análogos de GLP-1 de Fórmula IV (SEQ ID NO:5):

**Fórmula IV (SEQ ID NO:5)**

25 en la que:

- Xaa<sup>7</sup> es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, β-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina, o α-metil-histidina;
- Xaa<sup>8</sup> es: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser, Met, o Thr;
- 30 Xaa<sup>12</sup> es: His, Trp, Phe, o Tyr;
- Xaa<sup>16</sup> es: Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Glu, o Ala;
- Xaa<sup>22</sup> es: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, o Cys;
- Xaa<sup>23</sup> es: His, Asp, Lys, Glu, o Gln;
- Xaa<sup>26</sup> es: Asp, Lys, Glu, o His;
- Xaa<sup>30</sup> es: Ala, Glu, Asp, Ser, o His;
- 35 Xaa<sup>35</sup> es: Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His, o Glu;
- R<sup>37</sup> es: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, Gly, Gly-Pro, o está eliminado.

Otro grupo de compuestos de GLP-1 descrito en la presente memoria está compuesto por análogos de GLP-1 de fórmula V (SEQ ID NO:6):

**Fórmula V (SEQ ID NO:6)**

en la que:

Xaa<sup>7</sup> es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, β-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina, o α-metil-histidina;  
 Xaa<sup>8</sup> es: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser, o Thr;  
 Xaa<sup>22</sup> es: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, o Cys;  
 Xaa<sup>23</sup> es: His, Asp, Lys, Glu, o Gln;  
 Xaa<sup>24</sup> es: Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg, o Lys;  
 Xaa<sup>30</sup> es: Ala, Glu, Asp, Ser, o His;  
 R<sup>37</sup> es: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, Gly, Gly-Pro, o está eliminado.

Los compuestos de GLP-1 preferidos de fórmula I, II, III, IV, y V comprenden análogos de GLP-1 o fragmentos de GLP-1 en los que los fragmentos o los análogos contienen un aminoácido diferente a la alanina en la posición 8 (análogos de posición 8). Es preferible que estos análogos de posición 8 contengan uno o más cambios adicionales en las posiciones 9, 11, 12, 16, 18, 22, 23, 24, 26, 27, 30, 31, 33, 34, 35, 36, y 37 comparados con los aminoácidos correspondientes del GLP-1(7-37)OH de origen natural. Es también preferible que estos análogos tengan 6 o menos cambios comparados con los aminoácidos correspondientes en GLP-1(7-37)OH o GLP-1 (7-36)OH de origen natural. Los análogos más preferidos tienen 5 o menos cambios comparados con los aminoácidos correspondientes en GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)OH de origen natural o tienen 4 o menos cambios comparados con los aminoácidos correspondientes de GLP-1 (7-37)OH o GLP-1 (7-36)OH de origen natural. Es incluso más preferible que estos análogos tengan 3 o menos cambios comparados con los aminoácidos correspondientes en GLP-1(7-37)OH o GLP-1 (7-36)OH de origen natural. Es lo más preferible que estos análogos tengan 2 o menos cambios comparados con los aminoácidos correspondientes del GLP-1 (7-37)OH de origen natural.

Los compuestos de GLP-1 preferidos de fórmula II, III, IV, y V comprenden análogos de GLP-1 o fragmentos de GLP-1 en los que la glicina en la posición 22 y preferiblemente la alanina en la posición 8 se han sustituido por otro aminoácido.

Cuando la posición 22 es ácido aspártico, ácido glutámico, arginina o lisina, la posición 8 es preferentemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina o metionina, y más preferentemente valina o glicina. Cuando la posición 22 es un ácido sulfónico tal como ácido cisteico, la posición 8 es preferentemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina o metionina, y más preferentemente valina o glicina.

Otros compuestos de GLP-1 preferidos incluyen análogos de GLP-1 de fórmula IV (SEQ ID NO:5) en los que los análogos tienen la secuencia de GLP-1 (7-37)OH salvo que el aminoácido en la posición 8 es preferentemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, o metionina y más preferentemente valina o glicina y la posición 30 es ácido glutámico, ácido aspártico, serina, o histidina y más preferentemente ácido glutámico.

Otros compuestos de GLP-1 preferidos incluyen análogos de GLP-1 de fórmula IV (SEQ ID NO:5) en los que los análogos tienen la secuencia de GLP-1 (7-37)OH salvo que el aminoácido en la posición 8 es preferentemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, o metionina y más preferentemente valina o glicina y la posición 37 es histidina, lisina, arginina, treonina, serina, ácido glutámico, ácido aspártico, triptófano, tirosina, fenilalanina y más preferentemente histidina.

Otros compuestos de GLP-1 preferidos incluyen análogos de GLP-1 de fórmula IV (SEQ ID NO:5) en los que los análogos tienen la secuencia de GLP-1 (7-37)OH, salvo que el aminoácido en la posición 8 es preferentemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, o metionina y más preferentemente valina o glicina y la posición 22 es ácido glutámico, lisina, ácido aspártico, o arginina y más preferentemente ácido glutámico o lisina y la posición 23 es lisina, arginina, ácido glutámico, ácido aspártico, e histidina y más preferentemente lisina o ácido glutámico.

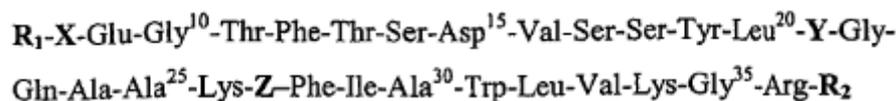
Otros compuestos de GLP-1 preferidos incluyen análogos de GLP-1 de fórmula V (SEQ ID NO:6) en los que los análogos tienen la secuencia de GLP-1 (7-37)OH salvo que el aminoácido en la posición 8 es preferentemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, o metionina y más preferentemente valina o glicina y la posición 22 es ácido glutámico, lisina, ácido aspártico, o arginina y más preferentemente glutamina ácida o lisina y la posición 27 es alanina, lisina, arginina, triptófano, tirosina, fenilalanina, o histidina y más preferentemente alanina.

Otros compuestos de GLP-1 preferidos incluyen análogos de GLP-1 de fórmula II en los que los análogos tienen la secuencia de GLP-1 (7-37)OH salvo que el aminoácido en la posición 8 y uno, dos, o tres aminoácidos seleccionados entre el grupo que consiste en la posición 9, posición 11, posición 12, posición 16, posición 18, posición 22, posición 23, posición 24, posición 26, posición 27, posición 30, posición 31, posición 33, posición 34, posición 35, posición 36, y la posición 37, difieren del aminoácido en la correspondiente posición del GLP-1(7-37)OH de origen natural.

Otros compuestos de GLP-1 preferidos de fórmula II incluyen: Val<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)OH, Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Arg<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Cys<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Arg<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Cys<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-ASP<sup>22</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Arg<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Cys<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH, Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH, Arg<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH, Lys<sup>22</sup>-GLP-1 (7-36)OH, Cys<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH, Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH, Val<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH, Val<sup>8</sup>-Arg<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH, Val<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH, Val<sup>8</sup>-Cys<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH,

Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH, Gly<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH, Gly<sup>8</sup>-Arg<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH, Gly<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH,  
 Gly<sup>8</sup>-Cys<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)OH, Lys<sup>23</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Lys<sup>23</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Lys<sup>28</sup>-GLP-1(7-37)OH,  
 His<sup>24</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-His<sup>24</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-His<sup>24</sup>-GLP-1(7-37)OH, Lys<sup>24</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Val<sup>8</sup>  
 5 -Lys<sup>24</sup>-GLP-1(7-37)OH, Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH,  
 Asp<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Asp<sup>30</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Asp<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gln<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH,  
 Val<sup>8</sup>-Gln<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Gln<sup>30</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Tyr<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Tyr<sup>30</sup>-GLP-1 (7-37)OH,  
 Gly<sup>8</sup>-Tyr<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Ser<sup>30</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Ser<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Ser<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH,  
 His<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH! Val<sup>8</sup>-His<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-His<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Glu<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)OH,  
 10 Val<sup>8</sup>-Glu<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>34</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Ala<sup>34</sup> -GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Ala<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)OH,  
 Gly<sup>8</sup>-Ala<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>34</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Gly<sup>34</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Gly<sup>34</sup>-GLP-1 (7-37)OH,  
 Ala<sup>35</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Ala<sup>35</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Ala<sup>35</sup>-GLP-1(7-37)OH, Lys<sup>35</sup>-GLP-1(7-37)OH,  
 Val<sup>8</sup>-Lys<sup>35</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Lys<sup>35</sup>-GLP-1 (7-37)OH, His<sup>35</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-His<sup>35</sup>-GLP-1(7-37)OH,  
 Gly<sup>8</sup>-His<sup>35</sup>-GLP-1(7-37)OH, Pro<sup>35</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Pro<sup>35</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Pro<sup>35</sup>-G LP-1(7-37)OH,  
 15 Glu<sup>35</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Glu<sup>35</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>35</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Ala<sup>27</sup>-GLP-1(7-37)OH,  
 Val<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Lys<sup>23</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Glu<sup>23</sup>-GLP-1 (7-37)OH,  
 Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ala<sup>27</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Gly<sup>34</sup>-Lys<sup>35</sup>-GLP-1 (7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1 (7-37)OH,  
 Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ala<sup>27</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ala<sup>27</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-Glu<sup>23</sup>-GLP-1(7-37)OH, y  
 Gly<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-Glu<sup>23</sup>-GLP-1(7-37)OH.

Otro grupo análogos de GLP-1 y derivados descrito en la presente memoria está compuesto por molécula de fórmula  
 20 VI (SEQ ID NO:7)



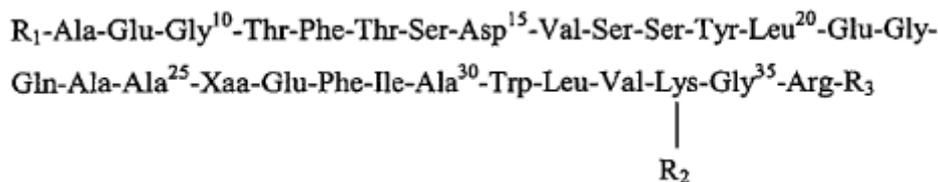
#### Fórmula VI (SEQ ID NO:7)

en la que:

25 R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina,  
 β-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina, y α-metilhistidina;  
 X se selecciona entre el grupo que consiste en Ala, Gly, Val, Thr, Ile, y alfa-metil-Ala;  
 Y se selecciona entre el grupo que consiste en Glu, Gln, Ala, Thr, Ser, y Gly;  
 Z se selecciona entre el grupo que consiste en Glu, Gln, Ala, Thr, Ser, y Gly; y  
 R<sub>2</sub> es Gly-OH.

30 Otro grupo de compuestos de GLP-1 descrito en la presente memoria se divulga en el documento WO 91/11457, y  
 consiste esencialmente en GLP-1 (7-34), GLP-1 (7-35), GLP-1 (7-36), o GLP-1(7-37), o las amidas de los mismos, y  
 las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen al menos una modificación seleccionada entre el  
 grupo que consiste en:

35 (a) sustitución de glicina, serina, cisteína, treonina, asparagina, glutamina, tirosina, alanina, valina, isoleucina,  
 leucina, metionina, fenilalanina, arginina, o D-lisina por la lisina en la posición 26 y/o la posición 34; o la sustitución  
 de glicina, serina, cisteína, treonina, asparagina, glutamina, tirosina, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina,  
 fenilalanina, lisina, o una D-arginina por la arginina en la posición 36;  
 (b) la sustitución de un aminoácido resistente a la oxidación por triptófano en la posición 31;  
 (c) la sustitución de al menos uno de: tirosina por valina en la posición 16; lisina por serina en la posición 18;  
 40 ácido aspártico por ácido glutámico en la posición 21; serina por glicina en la posición 22; arginina por glutamina en  
 la posición 23; arginina por alanina en la posición 24; y glutamina por lisina en la posición 26; y  
 (d) sustitución de al menos uno de: glicina, serina, o cisteína por alanina en la posición 8; ácido aspártico, glicina,  
 serina, cisteína, treonina, asparagina, glutamina, tirosina, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, o  
 45 fenilalanina por ácido glutámico en la posición 9; serina, cisteína, treonina, asparagina, glutamina, tirosina, alanina,  
 valina, isoleucina, leucina, metionina, o fenilalanina por glicina en la posición 10; y ácido glutámico por ácido  
 aspártico en la posición 15; y  
 (e) sustitución de glicina, serina, cisteína, treonina, asparagina, glutamina, tirosina, alanina, valina, isoleucina,  
 leucina, metionina, o fenilalanina, o la forma D-acilada o N-acilada o alquilada de histidina por histidina en la  
 posición 7; en las que, en las sustituciones es (a), (b), (d), y (e), los aminoácidos sustituidos pueden estar  
 50 opcionalmente en la forma D y los aminoácidos sustituidos en la posición 7 pueden estar opcionalmente en la forma  
 N-acilada o N-alquilada. Como la enzima dipeptidil-peptidasa IV (DPP IV), puede ser responsable de la rápida  
 inactivación *in vivo* del GLP-1 administrado [véase, por ejemplo, Mentlein, R., y col., Eur. J. Biochem., 214:829-835  
 (1993)], Se prefieren los análogos de GLP-1 y los derivados que están protegidos de la actividad de la DPP IV en el  
 contexto de una proteína de fusión, y las proteínas de fusión en las que el compuesto de GPL-1 es  
 55 Gly<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)OH, α-metil-Ala<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)OH, o Gly<sup>8</sup>-Gln<sup>21</sup>-GLP-1 (7-37)OH son más  
 preferidos. Otro grupo de compuestos de GLP-1 descrito en la presente memoria de los compuestos de fórmula VII  
 (SEQ ID NO:8) reivindicados en el documento US n.º 5.512.549.



**Fórmula VII (SEQ ID NO:8)**

en la que:

- 5 R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en 4-imidazopropionilo, 4-imidazoacetilo, o 4-imidazo- $\alpha$ ,  
 $\alpha$ -dimetil-acetilo;  
 R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en acilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> no ramificado, o está ausente;  
 R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en Gly-OH o NH<sub>2</sub>; y Xaa es Lys o Arg.

10 Los compuestos de fórmula VII más preferidos son aquellos en los que Xaa es Arg y R<sub>2</sub> es acilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> no ramificado. Compuestos de fórmula IV incluso aún más preferidos son aquellos en los que Xaa es Arg, R<sub>2</sub> es acilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> no ramificado, y R<sub>3</sub> es Gly-OH. Otros compuestos de fórmula IV muy preferidos son aquellos en los que Xaa es Arg, R<sub>2</sub> es acilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> no ramificado, R<sub>3</sub> es Gly-OH, y R<sub>1</sub> es 4-imidazopropionilo. Un compuesto de fórmula IV especialmente preferido es aquel en el que Xaa es Arg, R<sub>2</sub> es acilo C<sub>8</sub> no ramificado, R<sub>3</sub> es Gly-OH, y R<sub>1</sub> es 4-imidazopropionilo.

Otros derivados de GLP-1 preferidos se describen en el documento US n.º 6.268.343 B1. Un derivado de GLP-1 más preferido es Arg<sup>34</sup>-Lys<sup>26</sup>-(N- $\epsilon$ -( $\gamma$ -Glu(N- $\alpha$ -hexadecanoil)))-GLP-1 (7-37).

15 Preferentemente, los compuestos de GLP-1 comprenden análogos de GLP-1 en los que la estructura principal de dichos análogos o fragmentos o los análogos contienen un aminoácido diferente a la alanina en la posición 8 (análogos de posición 8). La estructura principal puede incluir también L-histidina, D-histidina, o formas modificadas de la histidina tales como desamino-histidina, 2-amino-histidina,  $\beta$ -hidroxi-histidina, homohistidina,  $\alpha$ -fluorometil-histidina, o  $\alpha$ -metil-histidina en la posición 7. Es preferible que estos análogos de posición 8 contengan uno o más cambios adicionales en las posiciones 12, 16, 18, 19, 20, 22, 25, 27, 30, 33, y 37 comparados con los aminoácidos correspondientes del GLP-1(7-37)OH de origen natural. Es más preferible que estos análogos de posición 8 contengan uno o más cambios adicionales en las posiciones 16, 18, 22, 25 y 33 comparados con los aminoácidos correspondientes del GLP-1(7-37)OH de origen natural.

25 En una realización preferida, el análogo de GLP-1 es GLP-1(7-37)OH en el que el aminoácido en la posición 12 se selecciona entre el grupo que consiste en triptófano o tirosina. Es más preferido que, además de la sustitución en la posición 12, el aminoácido en la posición 8 esté sustituido por glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, o metionina y más preferentemente valina o glicina. Es incluso más preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 12 y 8, el aminoácido en la posición 22 esté sustituido por ácido glutámico.

30 En otra realización preferida, el análogo de GLP-1 es GLP-1(7-37)OH en el que el aminoácido en la posición 16 se selecciona entre el grupo que consiste en triptófano, isoleucina, leucina, fenilalanina, o tirosina. Es más preferido que, además de la sustitución en la posición 16, el aminoácido en la posición 8 esté sustituido por glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, o metionina y más preferentemente valina o glicina. Es incluso más preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 16 y 8, el aminoácido en la posición 22 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 16 y 8, el aminoácido en la posición 30 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 16 y 8, el aminoácido en la posición 37 esté sustituido por histidina.

40 En otra realización preferida, el análogo de GLP-1 es GLP-1(7-37)OH en el que el aminoácido en la posición 18 se selecciona entre el grupo que consiste en triptófano, tirosina, fenilalanina, lisina, leucina, o isoleucina, preferentemente triptófano, tirosina, e isoleucina. Es más preferido que, además de la sustitución en la posición 18, el aminoácido en la posición 8 esté sustituido por glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, o metionina y más preferentemente valina o glicina. Es incluso más preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 18 y 8, el aminoácido en la posición 22 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 18 y 8, el aminoácido en la posición 30 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 18 y 8, el aminoácido en la posición 37 esté sustituido por histidina.

45 En otra realización preferida, el análogo de GLP-1 es GLP-1(7-37)OH en el que el aminoácido en la posición 19 se selecciona entre el grupo que consiste en triptófano o fenilalanina, preferentemente triptófano. Es más preferido que, además de la sustitución en la posición 19, el aminoácido en la posición 8 esté sustituido por glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, o metionina y más preferentemente valina o glicina. Es incluso más preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 19 y 8, el aminoácido en la posición 22 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 19 y 8, el aminoácido en la posición 30 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 19 y 8, el aminoácido en la posición 37 esté sustituido por histidina.

aminoácido en la posición 37 esté sustituido por histidina.

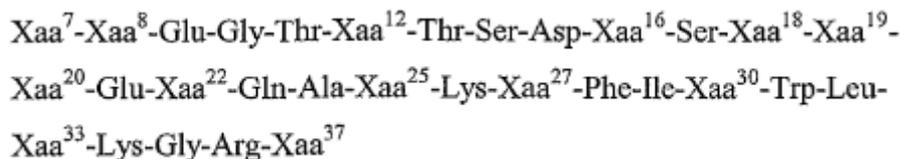
5 En otra realización preferida, el análogo de GLP-1 es GLP-1(7-37)OH en el que el aminoácido en la posición 20 es fenilalanina, tirosina, o triptófano. Es más preferido que, además de la sustitución en la posición 20, el aminoácido en la posición 8 esté sustituido por glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, o metionina y más preferentemente valina o glicina. Es incluso más preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 20 y 8, el aminoácido en la posición 22 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 20 y 8, el aminoácido en la posición 30 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 20 y 8, el aminoácido en la posición 37 esté sustituido por histidina.

10 En otra realización preferida, el análogo de GLP-1 es GLP-1(7-37)OH en el que el aminoácido en la posición 25 se selecciona entre el grupo que consiste en valina, isoleucina, y leucina, preferentemente valina. Es más preferido que, además de la sustitución en la posición 25, el aminoácido en la posición 8 esté sustituido por glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, o metionina y más preferentemente valina o glicina. Es incluso más preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 25 y 8, el aminoácido en la posición 22 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 25 y 8, el aminoácido en la posición 30 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 25 y 8, el aminoácido en la posición 37 esté sustituido por histidina.

20 En otra realización preferida, el análogo de GLP-1 es GLP-1(7-37)OH en el que el aminoácido en la posición 27 se selecciona entre el grupo que consiste en isoleucina o alanina. Es más preferido que, además de la sustitución en la posición 27, el aminoácido en la posición 8 esté sustituido por glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, o metionina y más preferentemente valina o glicina. Es incluso más preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 27 y 8, el aminoácido en la posición 22 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 27 y 8, el aminoácido en la posición 30 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 27 y 8, el aminoácido en la posición 37 esté sustituido por histidina.

25 En otra realización preferida, el análogo de GLP-1 es GLP-1(7-37)OH en el que el aminoácido en la posición 33 es isoleucina. Es más preferido que, además de la sustitución en la posición 33, el aminoácido en la posición 8 esté sustituido por glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, o metionina y más preferentemente valina o glicina. Es incluso más preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 33 y 8, el aminoácido en la posición 22 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 33 y 8, el aminoácido en la posición 30 esté sustituido por ácido glutámico. Es también preferido que, además de las sustituciones en las posiciones 33 y 8, el aminoácido en la posición 37 esté sustituido por histidina.

Los compuestos de GLP-1 tienen modificaciones en una o más de las siguientes posiciones: 8, 12, 16, 18, 19, 20, 22, 25, 27, 30, 33, y 37. Estos compuestos de GLP-1 muestran potencia aumentada en comparación con GLP-1 (7-37)OH y comprenden la secuencia de aminoácidos de fórmula VIII (SEQ ID NO:9)



35

#### Fórmula VIII (SEQ ID NO:9)

en la que:

40 Xaa<sup>7</sup> es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, β-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina, o α-metil-histidina;  
 Xaa<sup>8</sup> es: Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Ser, o Thr;  
 Xaa<sup>12</sup> es: Phe, Trp, o Tyr;  
 Xaa<sup>16</sup> es: Val, Trp, Ile, Leu, Phe, o Tyr;  
 Xaa<sup>18</sup> es: Ser, Trp, Tyr, Phe, Lys, Ile, Leu, Val;  
 Xaa<sup>19</sup> es: Tyr, Trp, o Phe;  
 45 Xaa<sup>20</sup> es: Leu, Phe, Tyr, o Trp;  
 Xaa<sup>22</sup> es: Gly, Glu, Asp, o Lys;  
 Xaa<sup>25</sup> es: Ala, Val, Ile, o Leu;  
 Xaa<sup>27</sup> es: Glu, Ile, o Ala;  
 Xaa<sup>30</sup> es: Ala o Glu;  
 50 Xaa<sup>33</sup> es: Val o Ile; y  
 Xaa<sup>37</sup> es: Gly, His, NH<sub>2</sub>, o está ausente.

Algunos compuestos de GLP-1 preferidos de fórmula VIII incluyen GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Gly<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Val<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Leu<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)OH, Leu<sup>8</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Ile<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)OH, Ile<sup>8</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Ser<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)OH, Ser<sup>8</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Thr<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)OH, Thr<sup>8</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Val<sup>8</sup>-Tyr<sup>12</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Tyr<sup>12</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Val<sup>8</sup>-Tyr<sup>16</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Tyr<sup>16</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Val<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Gly<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Val<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Gly<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Leu<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Leu<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Ile<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Ile<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Leu<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Leu<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Ile<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Ile<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Leu<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Leu<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Ile<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Ile<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Ser<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Ser<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Thr<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Thr<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(T-Se)NH<sub>2</sub>, Ser<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Ser<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Thr<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Thr<sup>8</sup>-Asp<sup>22</sup>-GLP-1(T-Se)NH<sub>2</sub>, Ser<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Ser<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Thr<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Thr<sup>8</sup>-Lys<sup>22</sup>-GLP-1(T-Se)NH<sub>2</sub>, Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Asp<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Lys<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Val<sup>8</sup>-Ala<sup>27</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ala<sup>27</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Leu<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Leu<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Ile<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Ile<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Ser<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Ser<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Thr<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-37)OH, Thr<sup>8</sup>-Glu<sup>30</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Val<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Gly<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1(7-37)OH, Gly<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Leu<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1(7-37)OH, Leu<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Ile<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1(7-37)OH, Ile<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Ser<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1(7-37)OH, Ser<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Thr<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1(7-37)OH, Thr<sup>8</sup>-His<sup>37</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>.

Algunos compuestos de GLP-1 preferidos de fórmula VIII que tienen múltiples sustituciones incluyen GLP-1(7-37)OH en el que la posición 8 es valina o glicina, la posición 22 es ácido glutámico, la posición 16 es tirosina, leucina o triptófano, la posición 18 es tirosina, triptófano, o isoleucina, la posición 25 es valina y la posición 33 es isoleucina. Otros compuestos de GLP-1 preferidos incluyen los siguientes: Val<sup>8</sup>-Tyr<sup>16</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Tyr<sup>16</sup>-Phe<sup>19</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Tyr<sup>18</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Tyr<sup>12</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Leu<sup>16</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Leu<sup>16</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, Val<sup>8</sup>-Phe<sup>16</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Trp<sup>18</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Tyr<sup>18</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, Val<sup>8</sup>-Phe<sup>18</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH, y Val<sup>8</sup>-Ile<sup>18</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1(7-37)OH.

Los compuestos de GLP-1 descritos en la presente memoria también abarcan compuestos de Exendina. Exendina-3 y Exendina-4 son péptidos biológicamente activos aislados por primera vez a partir del veneno de la lagartija *Helodermatidae*, y se ha demostrado que se unen al receptor de GLP-1 y estimulan la producción de H<sup>+</sup> dependiente de AMPc en células parietales de mamífero. Exendina-3 y Exendina-4 son ambos péptidos de 39 aminoácidos que son homólogos en aproximadamente un 53 % con el GLP-1. Actúan como potentes agonistas de GLP-1. De forma notable, un derivado de exendina truncado en el extremo N, conocido como Exendina(9-39 aminoácidos), es un inhibidor de Exendina-3, Exendina-4 y GLP-1.

Un compuesto de exendina suele comprender un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de la Exendina-3, Exendina-4, o un análogo o fragmento del mismo. Exendina-3 y Exendina-4 se divulgan en el documento US n.º 5.424.286.

Exendina-3 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:10:

His<sup>7</sup>-Ser-Asp-Gly<sup>10</sup>-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp<sup>15</sup>-Leu-Ser-Lys-Gln-Met<sup>20</sup>-  
 Glu-Glu-Glu-Ala-Val<sup>25</sup>-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu<sup>30</sup>-Trp-Leu-Lys-Asn-  
 Gly<sup>35</sup>-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly<sup>40</sup>-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser<sup>45</sup>-NH<sub>2</sub>  
 (SEQ ID NO:10)

Exendina-4 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11:

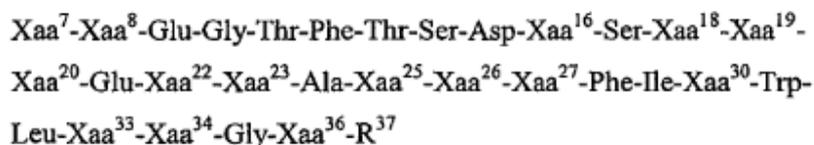
His<sup>7</sup>-Gly-Glu-Gly<sup>10</sup>-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp<sup>15</sup>-Leu-Ser-Lys-Gln-  
 Met<sup>20</sup>-Glu-Glu-Glu-Ala-Val<sup>25</sup>-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu<sup>30</sup>-Trp-Leu-  
 Lys-Asn-Gly<sup>35</sup>-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly<sup>40</sup>-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser<sup>45</sup>-  
 NH<sub>2</sub>  
 (SEQ ID NO:11)

5 Los compuestos de GLP-1 también incluyen fragmentos de exendina que son polipéptidos obtenidos después de truncar uno o más aminoácidos del extremo N y/o el extremo C de la exendina o un análogo de exendina. Además, los compuestos de GLP-1 incluyen polipéptidos de exendina en los que uno o más de los aminoácidos se han añadido al extremo N y/o al extremo C de la exendina o fragmentos de la misma. Los compuestos de exendina de este tipo tienen hasta aproximadamente 45 aminoácidos.

10 Los compuestos de GLP-1 también incluyen "análogos de Exendina". Un análogo de exendina tiene homología suficiente con Exendina-4, Exendina-3, o un fragmento de las mismas de tal forma que el análogo tiene actividad insulínica. La actividad de los fragmentos de exendina y/o sus análogos se puede someter a ensayos *in vitro* tales como los descritos en el Ejemplo 1.

15 Preferentemente, un análogo de exendina tiene la secuencia de aminoácidos de la Exendina-4 o un fragmento de la misma, modificado de tal forma que uno, dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos se diferencian del aminoácido en la posición correspondiente de la Exendina-4 o el fragmento de Exendina-4. En la nomenclatura utilizada en la presente memoria para designar los compuestos de exendina, el aminoácido sustituyente y su posición se indican antes de la estructura precursora. Por ejemplo, Val<sup>8</sup>-Exendina-4 designa un compuesto de exendina en el que la glicina que normalmente se encuentra en la posición 8 de la Exendina-4 se ha sustituido por valina.

Otro grupo de compuestos de GLP-1 descrito en la presente memoria está compuesto por análogos de GLP-1/Exendina-4 de fórmula IX (SEQ ID NO:12).



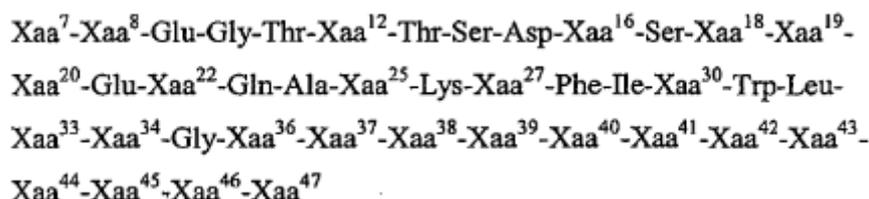
**Fórmula IX (SEQ ID NO: 12)**

20 en la que:

- Xaa<sup>7</sup> es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, β-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina o α-metil-histidina;
- Xaa<sup>8</sup> es: Gly, Ala, o Val;
- Xaa<sup>16</sup> es: Leu o Val;
- 25 Xaa<sup>18</sup> es Lys o Ser;
- Xaa<sup>19</sup> es: Gln o Tyr;
- Xaa<sup>20</sup> es: Met o Leu;
- Xaa<sup>22</sup> es: Glu o Gin;
- Xaa<sup>23</sup> es: Glu o Gin;
- 30 Xaa<sup>25</sup> es: Val o Ala;
- Xaa<sup>26</sup> es: Arg o Lys;
- Xaa<sup>27</sup> es Leu o Glu;
- Xaa<sup>30</sup> es: Glu o Ala;
- Xaa<sup>33</sup> es: Val o Lys;
- 35 Xaa<sup>34</sup> es: Asn o Lys;
- Xaa<sup>36</sup> es: Gly o Arg; y
- R<sup>37</sup> es: Gly, Pro, Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, o está ausente.

40 Otros análogos de exendina se describen en las publicaciones de patente WO 99/25728 (Beeley, y col.); WO 99/25727 Beeley, y col.); WO 98/05351 (Young, y col.); WO 99/40788 (Young, y col.); WO 99/07404 (Beeley, y col.); y WO 99/43708 (Knudsen, y col.).

Otro grupo de compuestos de GLP-1 descrito en la presente memoria tiene la secuencia de aminoácidos de la fórmula X (SEQ ID NO: 13)



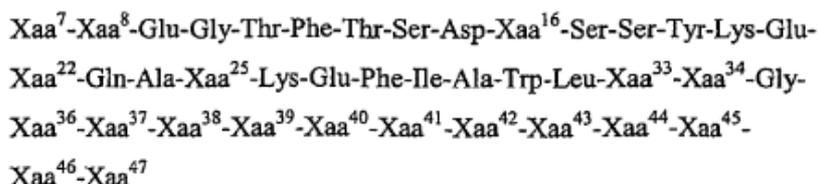
**Fórmula X (SEQ ID NO:13)**

en la que:

- 5 Xaa<sup>7</sup> es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, β-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina, o α-metil-histidina;  
 Xaa<sup>8</sup> es: Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Ser, o Thr;  
 Xaa<sup>12</sup> es: Phe, Trp, o Tyr;  
 Xaa<sup>16</sup> es: Val, Trp, Ile, Leu, Phe, o Tyr;  
 Xaa<sup>18</sup> es: Ser, Trp, Tyr, Phe, Lys, Ile, Leu, Val;  
 Xaa<sup>19</sup> es: Tyr, Trp, o Phe;  
 10 Xaa<sup>20</sup> es: Leu, Phe, Tyr, o Trp;  
 Xaa<sup>22</sup> es: Gly, Glu, Asp, o Lys;  
 Xaa<sup>25</sup> es: Ala, Val, Ile, o Leu;  
 Xaa<sup>27</sup> es: Glu, Ile, o Ala;  
 Xaa<sup>30</sup> es: Ala o Glu;  
 15 Xaa<sup>33</sup> es: Val o Ne;  
 Xaa<sup>34</sup> es: Lys, Asp, Arg, o Glu;  
 Xaa<sup>36</sup> es: Gly, Pro, o Arg;  
 Xaa<sup>37</sup> es: Gly, Pro, o Ser;  
 Xaa<sup>38</sup> es: Ser, Pro, o His;  
 20 Xaa<sup>39</sup> es: Ser, Arg, Thr, Trp, o Lys;  
 Xaa<sup>40</sup> es: Ser o Gly;  
 Xaa<sup>41</sup> es: Ala, Asp, Arg, Glu, Lys, o Gly;  
 Xaa<sup>42</sup> es: Pro, Ala, NH<sub>2</sub>, o está ausente;  
 Xaa<sup>43</sup> es: Pro, Ala, NH<sub>2</sub>, o está ausente;  
 25 Xaa<sup>44</sup> es: Pro, Ala, Arg, Lys, His, NH<sub>2</sub>, o está ausente;  
 Xaa<sup>45</sup> es: Ser, His, Pro, Lys, Arg, NH<sub>2</sub> o está ausente;  
 Xaa<sup>46</sup> es: His, Ser, Arg, Lys, NH<sub>2</sub> o está ausente; y  
 Xaa<sup>47</sup> es: His, Ser, Arg, Lys, NH<sub>2</sub> o está ausente;

- 30 con la condición de que si Xaa<sup>42</sup>, Xaa<sup>43</sup>, Xaa<sup>44</sup>, Xaa<sup>45</sup>, Xaa<sup>46</sup>, o Xaa<sup>47</sup> está ausente, cada aminoácido posterior está ausente y con la condición adicional de que el péptido GLP-1 no tenga la siguiente extensión de aminoácidos en el extremo C a partir de Xaa<sup>36</sup>: Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>.

Otro grupo de compuestos de GLP-1 descrito en la presente memoria tiene la secuencia de aminoácidos de fórmula XI (SEQ ID NO:14)



35 **Fórmula XI (SEQ ID NO: 14)**

en la que:

- 40 Xaa<sup>7</sup> es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, β-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina, o α-metil-histidina;  
 Xaa<sup>8</sup> es: Gly, Val, Leu, Ile, Ser, o Thr;  
 Xaa<sup>16</sup> es: Val, Trp, Ile, Leu, Phe, o Tyr;  
 Xaa<sup>22</sup> es: Gly, Glu, Asp, o Lys;  
 Xaa<sup>25</sup> es: Ala, Val, Ile, o Leu;  
 Xaa<sup>33</sup> es: Val o Ile;  
 Xaa<sup>34</sup> es: Lys, Asp, Arg, o Glu;  
 45 Xaa<sup>36</sup> es: Gly, Pro, o Arg;  
 Xaa<sup>37</sup> es Gly, Pro, o Ser;  
 Xaa<sup>38</sup> es: Ser, Pro, o His;  
 Xaa<sup>39</sup> es: Ser, Arg, Thr, Trp, o Lys;  
 Xaa<sup>40</sup> es: Ser o Gly;  
 50 Xaa<sup>41</sup> es: Ala, Asp, Arg, Glu, Lys, o Gly;  
 Xaa<sup>42</sup> es: Pro o Ala;  
 Xaa<sup>43</sup> es: Pro o Ala;  
 Xaa<sup>44</sup> es: Pro, Ala, Arg, Lys, His, NH<sub>2</sub>, o está ausente;

Xaa<sup>45</sup> es: Ser, His, Pro, Lys, Arg, NH<sub>2</sub> o está ausente;  
 Xaa<sup>46</sup> es: His, Ser, Arg, Lys, NH<sub>2</sub> o está ausente; y  
 Xaa<sup>47</sup> es: His, Ser, Arg, Lys, NH<sub>2</sub> o está ausente;

5 con la condición de que si Xaa<sup>44</sup>, Xaa<sup>45</sup>, Xaa<sup>46</sup>, o Xaa<sup>47</sup> está ausente, cada aminoácido posterior está ausente y con la condición adicional de que el péptido GLP-1 no tenga la siguiente extensión de aminoácidos en el extremo C a partir de Xaa<sup>36</sup>: Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>.

Las realizaciones preferidas de fórmula X y fórmula XI incluyen compuestos de GLP-1 que tienen valina o glicina en la posición 8 y ácido glutámico en la posición 22.

**Agentes de administración** descritos en la presente memoria:

10 Los agentes de administración se pueden fabricar por procedimientos de química orgánica conocidos en la técnica y descritos en los documentos WO 90/36480; WO 96/30036; patente de Estados Unidos N.º 5.643.957; patente de Estados Unidos la Patente de los EE.UU. N.º 6.242.495.

15 Muchos de los agentes de suministro se pueden preparar a partir de aminoácidos, incluyendo, pero no de forma limitativa, ácido aminocaprílico, ácido butirilhidroxámico, ácido aminofenilbutírico, ácido aminofenilhexanoico, ácido aminofenilpripiónico, ácido aminosalicílico, ácido aminofenilsuccínico, ácido aminononánico, ácido aminonicotínico, ácido aminovalénico, ácido aminofenilacético, ácido aminocarproico, ácido aminoundecanoico, ácido aminoheptanoico, ácido aminohidroxibenzoico, y ácido aminodecanoico.

20 Por ejemplo, estos agentes de administración se pueden preparar haciendo reaccionar ácidos simples con el agente adecuado, que reacciona con el resto amino libre presente en los aminoácidos para formar amidas. Se pueden usar grupos protectores para evitar reacciones secundarias indeseadas, tal como conocen los expertos en la materia.

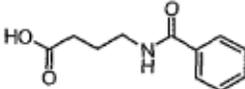
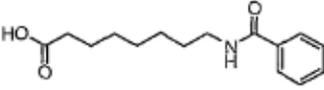
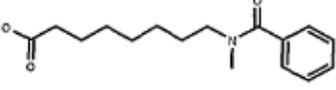
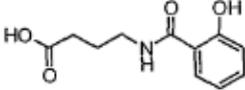
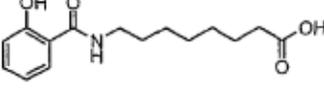
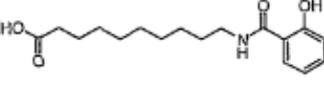
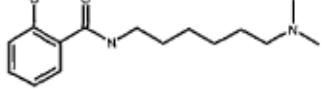
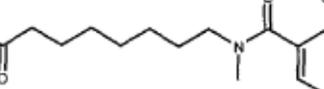
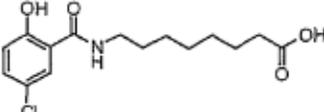
25 Los agentes de administración se pueden suministrar mediante recristalización, o fraccionamiento en columnas de soporte sólido. Los sistemas de recristalización adecuados incluyen acetonitrilo, metanol y tetrahidrofurano. El fraccionamiento se puede llevar a cabo sobre columnas con soportes sólidos adecuados tales como alúmina, usando mezclas metanol/n-propanol como fase móvil; columnas con soporte de fase invertida usando mezclas de ácido trifluoroacético/acetonitrilo como fase móvil; y cromatografía de intercambio iónico usando agua como fase móvil. Cuando se realiza la cromatografía de intercambio aniónico, preferentemente se emplea un gradiente posterior de cloruro de sodio 0-500 mM.

30 Los agentes de administración útiles se describen en las patentes de Estados Unidos 5.541.155; 5.693.338; 5.976.569; 5.643.957; 5.955.503; 6.100.298; 5.650.386; 5.866.536; 5.965.121; 5.989.539; 6.001.347; 6.071.510; 5.820.881; y 6.242.495; y el documento WO 02/02509; WO 01/51454; WO 01/44199; WO 01/32130; WO 00/59863; WO 00/50386; WO 00/47188; y el documento WO 00/40203.

Un experto en la técnica también reconocerá que se pueden fabricar y utilizar variaciones en los agentes de administración.

35 Los ejemplos de agentes de administración se describen en la Tabla 1. Los agentes de administración preferidos de la tabla 1 son los agentes de administración con números 1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 31, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 51, 52, y 54.

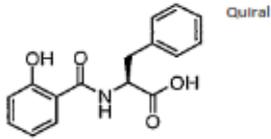
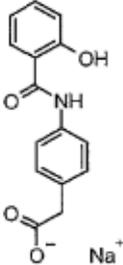
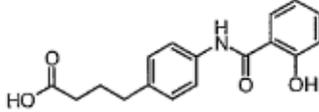
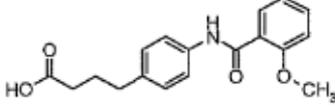
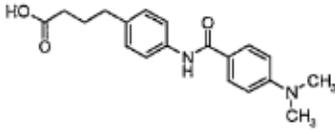
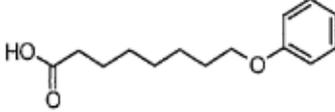
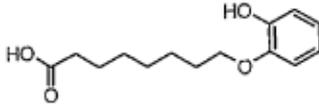
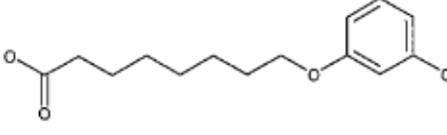
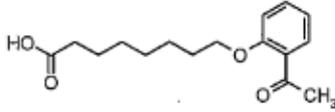
Tabla 1. Agentes de administración

Agente adm. n.º	Estructura
1	 <chem>O=C(NCCCC(=O)O)c1ccccc1</chem>
2	 <chem>O=C(NCCCCCCCCC(=O)O)c1ccccc1</chem>
3	 <chem>O=C(NCCCCCCCCC(=O)O)Nc1ccccc1</chem>
4	 <chem>O=C(NCCCC(=O)O)c1cc(O)ccc1</chem>
5	 <chem>O=C(NCCCCCCCCC(=O)O)c1cc(O)ccc1</chem>
6	 <chem>O=C(NCCCCCCCCC(=O)O)c1cc(O)ccc1</chem>
7	 <chem>O=C(NCCCCCCCCC(=O)O)c1cc(O)ccc1</chem>
8	 <chem>O=C(NCCCCCCCCC(=O)O)c1cc(O)ccc1</chem>
9	 <chem>O=C(NCCCCCCCCC(=O)O)c1cc(O)c(Cl)cc1</chem>

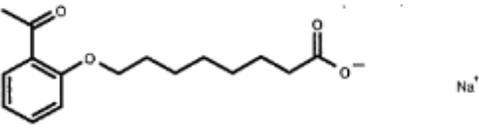
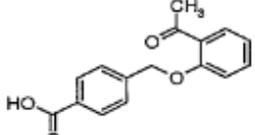
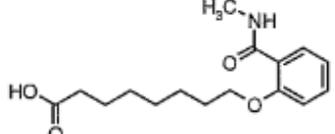
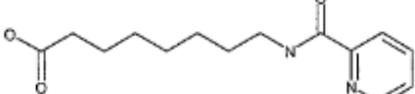
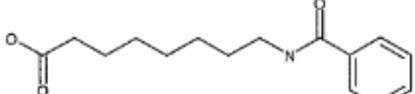
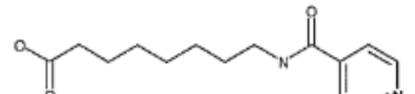
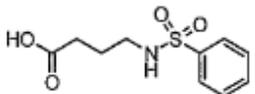
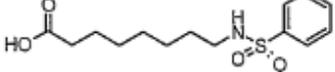
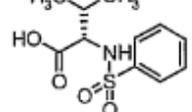
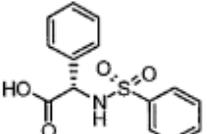
(continuación)

Agente adm. n.º	Estructura
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

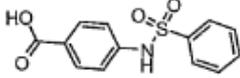
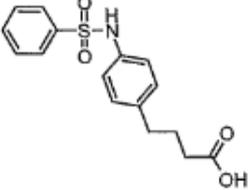
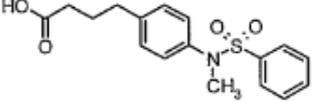
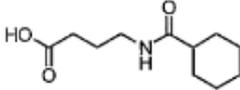
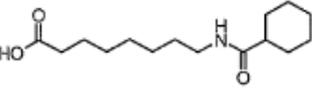
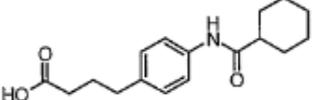
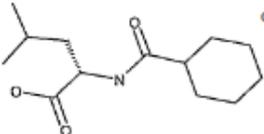
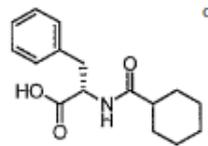
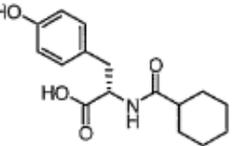
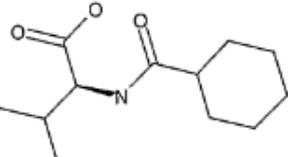
(continuación)

Agente adm. n.º	Estructura
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

(continuación)

Agente adm. n.º	Estructura
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
38	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>

(continuación)

Agente adm. n.º	Estructura
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
46	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
47	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
48	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>

(continuación)

Agente adm. n.º	Estructura
49	<p style="text-align: right;">Quiral</p>
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	<p style="text-align: right;">Quiral</p>

Las formulaciones orales que comprenden un compuesto de GPL-1 y se puede usar un agente de administración para tratar una amplia variedad de enfermedades y dolencias. Los compuestos de GPL-1 ejercen principalmente sus efectos biológicos actuando sobre el receptor de GLP-1. Los sujetos con enfermedades y/o dolencias que responden favorablemente al estímulo del receptor de GLP-1 o a la administración de los compuestos de GLP-1 se pueden tratar, de esta manera, con las formulaciones orales de la presente invención. Se dice que estos sujetos están "necesitados de tratamiento con compuestos GLP-1" o "que necesita la estimulación del receptor de GLP-1". Se incluyen sujetos con diabetes no insulino dependiente, diabetes insulino dependiente, ictus (véase el documento WO 00/16797), infarto de miocardio (véase el documento WO 98/08531), obesidad (véase el documento WO 98/19698), cambios catabólicos posteriores a cirugía (véase la patente de Estados Unidos n.º 6.006.753), dispepsia funcional y síndrome del intestino

irritable (véase el documento WO 99/64060). También se incluyen sujetos que requieren tratamiento profiláctico con un compuesto de GPL-1, por ejemplo, sujetos en riesgo de desarrollar diabetes no insulino dependiente (véase el documento WO 00/07617). Los sujetos con una tolerancia alterada a la glucosa o una glucosa en ayunas alterada, sujetos cuyo peso corporal es aproximadamente un 25 % por encima del peso corporal normal para la altura y estructura corporal del sujeto, sujetos con una pancreatocotomía parcial, sujetos que tienen uno o más familiares con diabetes no insulino dependiente, sujetos que tienen diabetes gestacional y sujetos que tienen pancreatitis aguda o crónica en riesgo de desarrollar diabetes no insulino dependiente.

La presente invención se puede entender mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Se pretende que estos ejemplos sean representativos de realizaciones específicas de la invención, y no se pretende que sean limitantes del alcance de la invención.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Determinación de la actividad insulínica

Un tejido pancreático digerido con colagenasa se separó en un gradiente de Ficoll (27 %, 23 %, 20,5 %, y 11 % en solución salina equilibrada de Hank, pH 7,4). Los islotes se recogieron de la interfase 20,5 %/11 %, se lavó y se recogió exento de exocrina y otros tejidos bajo un estereomicroscopio. Los islotes se incubaron durante una noche en medio RPMI 1640 suplementado con plasma de feto de ternera al 10 % y que contenía glucosa 11 mM a 37 °C y 95 % de aire / 5 % de CO<sub>2</sub>. El compuesto de GPL-1 a estudiar se preparó en una gama de concentraciones, preferentemente 3 nanomolar a 30 nanomolar en medio RPMI que contenía plasma de feto de ternera al 10 % y glucosa 16,7 mM. Aproximadamente 8 a 10 islotes aislados se transfirieron a continuación con una pipeta hasta un volumen total de 250 µl del medio que contiene compuesto de GPL-1 en placas de microvaloración de 96 pocillos. Los islotes se incubaron en presencia del compuesto de GPL-1 a 37 °C, 95 % de aire, 5 % de CO<sub>2</sub> durante 90 minutos. A continuación se recogieron alícuotas de medio exento de islotes, y 100 µl de los mismos se sometieron a ensayo para determinar la cantidad de insulina presente mediante inmunoensayo usando un kit Equate Insulin RIA (Binax, Inc., Portland, ME).

### Ejemplo 2

Estabilidad de GLP-1 en presencia de DPP IV

La estabilidad de cada molécula de GLP-1 se puede determinar mediante incubación de la molécula GLP-1 en plasma humano. El plasma (800 µl), obtenido de voluntarios humanos sanos, se incubó a 37 °C con 300 pmol/l de una molécula de GLP-1 durante un máximo de seis horas. Esto fue seguido por HPLC en fase invertida y RIA de acuerdo con Deacon, y col., en J. Clin. Endocrinol. Metab. 80:952-957 (1995).

### Ejemplo 3

Formulación del agente de administración número 15

Aproximadamente 600 mg del agente de administración número 15 se pesó en viales de vidrio de Tipo I al que se añadieron 3 ml de base (NaOH 0,1 N, pH 12,7) hasta una concentración final de 200 mg/ml. El pH se ajustó a 7,1 y se estimó que la concentración era 171 mg/ml. El agente de administración número 15 se diluyó a continuación hasta 150 mg/ml con agua Milli-Q®.

### Ejemplo 4

Formulación del agente de administración número 40

Los agentes de administración números 40 y 9 eran insolubles a la concentración deseada de 150 mg/ml cuando se siguió el ejemplo 1. La dilución adicional con base a pH 11,5 tampoco consiguió la concentración deseada de 150 mg/ml. La adición de codisolventes tampoco consiguió solubilizar el agente de administración hasta la concentración deseada de 150 mg/ml. Los codisolventes sometidos a ensayo incluyeron etanol, N-metilpirrolidina, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, glicofuro, etoxidol, propilenglicol, polietilenglicol 300, y polivinilpirrolidona.

Sin embargo, para el agente de administración número 40, se pesaron 150 mg en un vial de Tipo I, al que se añadió 1 ml de agua Milli-Q®, y el pH se ajustó con NaOH 10 N. Utilizando esta solución, se consiguió una solución de 150 mg/ml para un agente de administración número 40 (pH 8,22).

### Ejemplo 5

Formulación del agente de administración número 9

Debido a la insolubilidad en medio acuoso del agente de administración número 9, se preparó una formulación en suspensión al 4 % en peso/volumen (acuoso) del agente de suspensión hidroxipropilmetilcelulosa (Klucel®). Se

añadieron aproximadamente 1,7 ml de agente de suspensión a un vial de vidrio de Tipo I que contenía 300 mg del agente de administración número 9. La preparación se enfrió sobre hielo durante 3 minutos, seguido de sonicación de la sonda sobre hielo durante 30 minutos usando un equipo Misonix Sonicator® Ultrasonic Processor XL (micropunta de 3/16 pulgada). La sonicación dio como resultado una reducción del tamaño de partículas promedio del agente de administración número 9 de 48 µm a 8 µm (Coulter® LS Particle Size Analyzer) a pH 7,98. A continuación, la formulación se diluyó a 150 mg/ml con el agente de suspensión.

### Ejemplo 6

Otros agentes de administración:

El resto de agentes de administración se prepararon como se describe en los ejemplos 3 y 4 anteriores, salvo los agentes de administración números 10, 11, 12, 16, 18, 22, 25, 27, 33, y 52, que se prepararon como se describe en el Ejemplo 5 anterior. Los agentes de administración 46 y 54 se prepararon en dos formulaciones independientes: uno de acuerdo con el ejemplo 3 o 4 y otra de acuerdo con el ejemplo 5.

### Ejemplo 7

Estudios de estabilidad:

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad con los agentes de administración números 9, 15, y 40. Los agentes de administración se prepararon recientemente como se ha descrito anteriormente respectivamente para conseguir la concentración deseada de 150 mg/ml. Las muestras se dividieron en tres alícuotas de 2 ml y se almacenaron a -20 °C, 4 °C, y ambiente durante tres días. Se llevó a cabo en ensayo HPLC y los análisis al final del periodo de almacenamiento. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos de estabilidad para los agentes de administración 9, 15, y 40.

Temperatura	Agente de administración número 40 (mg/ml)	Agente de administración número 15 (mg/ml)	Agente de administración número 9 (mg/ml)
-20 °C	134,0	135,5	153,2
4 °C	135,1	138,2	148,6
Ambiente	135,3	137,4	146,0

### Ejemplo 8

Formulación del compuesto de GPL-1:

Se preparó una solución de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 disolviendo el compuesto de GPL-1 en agua destilada para obtener una concentración de 7 mg/ml. El pH se elevó lentamente hasta 10,5 con NaOH 2 N, seguido por incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió un volumen de tampón Tris 1 M, pH 8,0 para obtener una concentración final de tampón Tris 20 mM, y el pH se ajustó a pH 7,8 con HCl 1 N o 5 N. A continuación, la solución se filtró a través de un filtro de jeringa de baja unión a proteínas 0,22 µm (Millex GV, Millipore) y la concentración del compuesto de GPL-1 se determinó mediante espectroscopia UV. La disolución se diluyó hasta una concentración final de 5,5 mg/ml usando tampón Tris 20 mM, pH 7,8. La solución de péptido se almacenó a continuación en alícuotas de 1,0 ml a -70 °C hasta su uso.

### Ejemplo 9

Formulaciones finales:

Se prepararon nuevas formulaciones finales aproximadamente de 30 minutos a 1 hora antes de la dosificación *in vivo* combinando 4,5 ml de agente de administración con 0,5 ml del compuesto de GPL-1. Las formulaciones finales se dosificaron mediante sonda nasogástrica a 2 ml/kg (1,1 mg/kg de compuesto de GPL-1, 300 mg/kg de agente de administración) a ratas Sprague Dawley macho que ayunaron 12 horas antes de la dosificación. Una dosis subcutánea del compuesto de GPL-1 solo se usó como control (0,011 mg/kg). Los parámetros farmacocinéticos promedio se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos promedio y biodisponibilidad para los agentes de administración 9, 15, y 40.

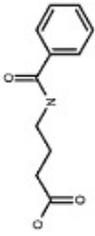
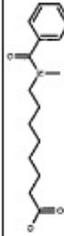
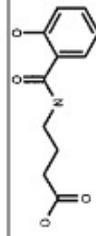
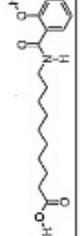
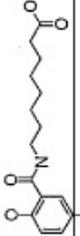
Agente de administración n.º	Formulación	T <sub>máx</sub> (min)	C <sub>máx</sub> (pg/ml)	ABC (pg*min/ml)	%F <sup>a</sup>
	solución	10 ± 0	3781 ± 1097	93635 ± 18531	
	solución	NC <sup>b</sup>	NC <sup>b</sup>	NC <sup>b</sup>	NC <sup>b</sup>
40	solución	6 ± 3	6304 ± 4929	94215 ± 66732	1,01
15	solución	5 ± 0	25660 ± 12522	254291 ± 129387	2,72
9	suspensión Klucel	7 ± 3	2637 ± 2695	28144 ± 38576	0,30

<sup>a</sup> Biodisponibilidad con respecto a la administración cutánea.  
<sup>b</sup> NC = no calculado debido al bajo nivel de detección

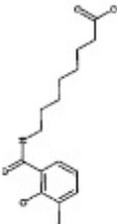
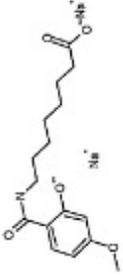
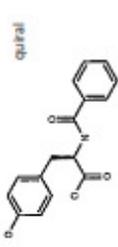
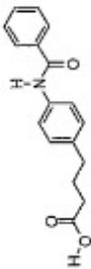
De los datos anteriores, se calculó que la biodisponibilidad porcentual para la administración por vía oral de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 en una formulación con el agente de administración número 15 era un 2,72 %, se calculó que Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 en una formulación con el agente de administración número 40 era 1,01 %, y se calculó que Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 en una formulación con el agente de administración número 9 era un 0,3 %.

Los datos farmacocinéticos de todos los agentes de administración se muestran en la Tabla 4, a continuación.

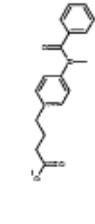
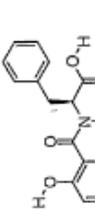
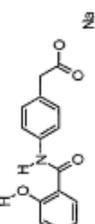
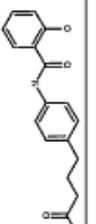
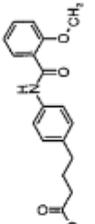
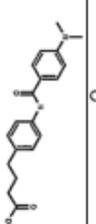
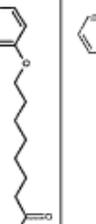
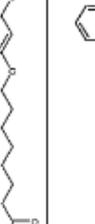
Tabla 4. T máx, C máx, y datos farmacocinéticos de ABC para los agentes de administración de 1 a 56.

n.º	Estructura del agente de administración	Péptido	Formulación	T máx (min)	C máx (pg/ml)	ABC (pg*min/ml)
A	NA	A <sup>a</sup>	solución Tris	10 ± 0	3781	93635
B	NA	B <sup>b</sup>	solución Tris	Nec	Nec	Nec
1		A	solución Tris	Nec	Nec	Nec
2		A	solución Tris	5 ± 0	875	7202
3		A	solución Tris	5 ± 0	24505,8	237422,3
4		A	solución Tris	5 ± 0	297,2	Nec
5		A	suspensión Tris	5 ± 0	4022	40984
6		A	suspensión Tris	5 ± 0	3184	37926
7		A	solución Tris	5 ± 0	17576	204611
8		A	solución Tris	9 ± 8	13247,1	173548,6
9		A	suspensión Klucel suspensión Klucel	7 ± 3 5 ± 0	2637 1619	28144 9889
10		A	suspensión Klucel	Nec	Nec	Nec

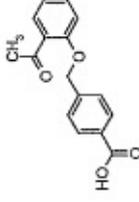
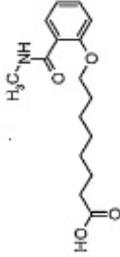
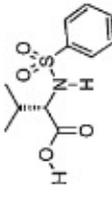
(continuación)

n.º	Estructura del agente de administración	Péptido	Formulación	T máx (min)	Cmáx (pg/ml)	ABC (pg <sup>3</sup> min/ml)
11		A	suspensión Klucel suspensión Klucel	11 ± 6 6 ± 3	4760 1243,1	71350 12167,1
12		A	suspensión Klucel	7 ± 3	4225	35239
13		A	suspensión Tris <sup>d</sup> suspensión Tris <sup>i</sup>	8 ± 3 8 ± 3	23297,1 6265	279725,0 82398
14		A	solución Trise	6 ± 3	12177,9	160066,6
15		A	solución Tris	5 ± 0	25660	254291
16		A	suspensión Klucel	5 ± 0	2113	19972
17		A	Solución Tris <sup>h</sup>	Nec	Nec	Nec
18		A	suspensión Klucel	Nec	Nec	Nec

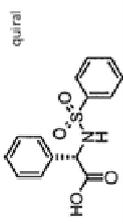
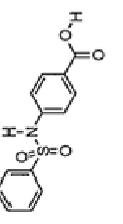
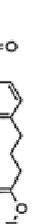
(continuación)

n.º	Estructura del agente de administración	Péptido	Formulación	T máx (min)	Cmáx (pg/ml)	ABC (pg*min/ml)
19		A	suspensión Tris	5 ± 0	20704,9	290106,4
20		A	suspensión Tris	5 ± 0	1895	21948
21		A	suspensión Tris	6 ± 3	5833	57166
22		A	suspensión Klucel	Nec	Nec	Nec
23		A	solución Tris <sup>d</sup>	5 ± 0	1930	15747
24		A	solución Tris	13 ± 3	1885,3	21559,2
25		A	suspensión Klucel	Nec	Nec	Nec
26		A	solución Tris	5 ± 0	12841,0	113480,1
27		A	solución Klucel <sup>o</sup>	5 ± 0	27898,3	299137,2
28		A	solución Tris suspensión Tris	10 ± 7 9 ± 8	4220 1404	59543 13116

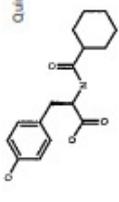
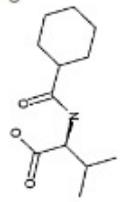
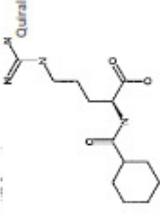
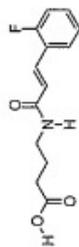
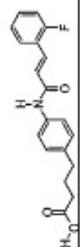
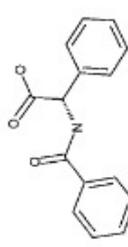
(continuación)

n.º	Estructura del agente de administración	Péptido	Formulación	T máx (min)	Cmáx (pg/ml)	ABC (pg*min/ml)
29		A	solución Tris	10 ± 7	5262	62303
30		A	solución Tris	5 ± 0	4174	35259
31		A	solución Tris	5 ± 0	3724	30164
32		A	suspensión Tris	6 ± 3	10315,9	130175,6
33		A	suspensión Klucel	5 ± 0	232,1	Nec
34		A	suspensión Tris	9 ± 8	756,1	6964,2
35		A	solución Tris	Nec	Nec	Nec
36		A	solución Tris	5 ± 0	4752	42036
37		A	solución Tris	Nec	Nec	Nec

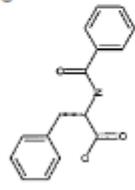
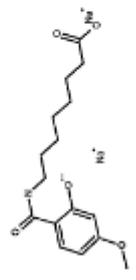
(continuación)

n.º	Estructura del agente de administración	Péptido	Formulación	T máx (min)	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	ABC (µg/ml/min)
38	 <p>quiral</p>	A	solución Tris	9 ± 3	556	5869
39		A	solución Tris	6 ± 3	815	6087
40		A	solución Tris	6 ± 3	6304	94215
41		A	solución Tris	5 ± 0	2117.0	21679.1
42		A	solución Tris	Nec	Nec	Nec
43		A	suspension Tris	5 ± 0	962	7281
44		A	solución Tris	6 ± 3	4227	55671
45	 <p>Quiral</p>	A	solución Tris	6 ± 3	975.1	13468.0
46	 <p>Quiral</p>	A	solución Tris solución Quiral	6 ± 3 5 ± 0	1746.1 544.2	19304.1 4789.7

(continuación)

n.º	Estructura del agente de administración	Péptido	Formulación	T máx (min)	Cmáx (pg/ml)	ABC (pg <sup>2</sup> min/ml)
47	 Quinal	A	solución Tris	Nec	Nec	Nec
48	 Quinal	A	solución Tris	5 ± 0	649,2	6068,5
49	 Quinal	A	suspensión Tris	5 ± 0	165,7	Nec
50		A	solución Tris	Nec	Nec	Nec
51		A	solución Tris	5 ± 0	1076	10838
52		A	suspensión Klucel	Nec	Nec	Nec
53		A	suspensión Tris	6 ± 3	27467	337360
54		A	suspensión Klucel suspensión Tris	6 ± 3 5 ± 0	18771,5 65729,5	2 18240,8 684087,3
55		A	solución Tris	6 ± 3	2398,9	20177,7

(continuación)

n.º	Estructura del agente de administración	Péptido	Formulación	T máx (min)	Cmáx (pg/ml)	ABC (pg*min/ml)
56	<p>Quiral</p> 	A	solución Tris	6 ± 3	3689,8	48324,4
15		B	solución Tris	5 ± 0	8122	82656

<sup>a</sup> Péptido usado: HVEGTF TSDVSSYLEEQAAKEFIAWL VKGRG  
<sup>b</sup> Péptido usado: HVEGTF TSDVSSYLEEQAAKEFIAWL IKGPPSSGGDPPPS  
<sup>c</sup> Ne no calculado debido a datos insuficientes  
<sup>d</sup> Formulación dosificada como solución con pocas partículas sin disolver/fibrosas  
<sup>e</sup> Formulación dosificada como solución turbia  
<sup>f</sup> Formulación dosificada como solución con pocas partículas sin disolver  
<sup>g</sup> Formulación dosificada como solución turbia viscosa  
<sup>h</sup> Formulación dosificada como solución con pocas partículas translúcidas  
<sup>i</sup> Formulación dosificada como suspensión algo grumosa no homogénea

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eli Lilly & Company

5 <120> PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN DE MOLÉCULAS GLP-1

<130> X15557

<160> 14

10 <170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 31

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética

<220>

<221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

25 <223> Xaa = Gly o está eliminado

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (30)..(30)

30 <223> AMIDACIÓN, si Xaa en 31 está eliminado

<400> 1

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Xaa  
 20 25 30

35 <210> 2

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

40 <220>

<223> Construcción sintética

<220>

<221> misc\_feature

45 <222> (2)..(2)

<223> Xaa es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys

<220>

<221> misc\_feature

50 <222> (3)..(3)

<223> Xaa es Glu, Asp o Lys

<220>

<221> misc\_feature

55 <222> (5)..(5)

<223> Xaa es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys

<220>

<221> misc\_feature

60 <222> (8)..(8)

## ES 2 614 603 T3

- <223> Xaa es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
5 <222> (10)..(10)  
<223> Xaa es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
10 <222> (11)..(11)  
<223> Xaa es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
15 <222> (12)..(12)  
<223> Xaa es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
20 <222> (13)..(13)  
<223> Xaa es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
25 <222> (14)..(14)  
<223> Xaa es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
30 <222> (15)..(15)  
<223> Xaa es Glu, Asp o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
35 <222> (16)..(16)  
<223> Xaa es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, val, Glu, Asp o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
40 <222> (17)..(17)  
<223> Xaa es Gln, Asn, Arg, Glu, Asp o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
45 <222> (18)..(18)  
<223> Xaa es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
50 <222> (19)..(19)  
<223> Xaa es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
55 <222> (20)..(20)  
<223> Xaa es Lys, Arg, Gln, Glu, Asp o His
- <220>  
<221> misc\_feature  
60 <222> (21)..(21)  
<223> Xaa es Leu, Glu, Asp o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
65 <222> (24)..(24)  
<223> Xaa es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys

# ES 2 614 603 T3

5  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (25)..(25)  
<223> Xaa es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys

10  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (26)..(26)  
<223> Xaa es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys

15  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (27)..(27)  
<223> Xaa es Val, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Glu, Asp o Lys

20  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (28)..(28)  
<223> Xaa es Asn, Lys, Arg, Glu, Asp o His

25  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (29)..(29)  
<223> Xaa es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys

30  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (30)..(30)  
<223> Xaa es Gly, Arg, Lys, Glu, Asp o His

35  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (31)..(31)  
<223> Xaa es Pro, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys o está eliminado

40  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (32)..(32)  
<223> Xaa es Ser, Arg, Lys, Glu, Asp o His o está eliminado

45  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (33)..(33)  
<223> Xaa es Ser, Arg, Lys, Glu, Asp o His o está eliminado

50  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (34)..(34)  
<223> Xaa es Gly, Asp, Glu o Lys o está eliminado

55  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (35)..(35)  
<223> Xaa es Ala, Phe, Trp, Tyr, Glu, Asp o Lys o está eliminado

60  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (36)..(36)  
<223> Xaa es Ser, Pro, Lys, Glu o Asp o está eliminado

65  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (37)..(37)  
<223> Xaa es Ser, Pro, Glu, Asp o Lys o está eliminado

<220>



# ES 2 614 603 T3

- <223> Xaa es His, Trp, Phe o Tyr
- <220>  
<221> misc\_feature  
5 <222> (10)..(10)  
<223> Xaa es Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Tyr, Glu o Ala
- <220>  
<221> misc\_feature  
10 <222> (12)..(12)  
<223> Xaa es His, Pro, Asp, Glu, Arg, Ser, Ala o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
15 <222> (13)..(13)  
<223> Xaa es Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg o Cys
- <220>  
<221> misc\_feature  
20 <222> (17)..(17)  
<223> Xaa es His, Asp, Lys, Glu, Gln o Arg
- <220>  
<221> misc\_feature  
25 <222> (18)..(18)  
<223> Xaa es Glu, Arg, Ala o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
30 <222> (20)..(20)  
<223> Xaa es Trp, Tyr, Phe, Asp, Lys, Glu o His
- <220>  
<221> misc\_feature  
35 <222> (21)..(21)  
<223> Xaa es Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
40 <222> (24)..(24)  
<223> Xaa es Ala, Glu, Asp, Ser o His
- <220>  
<221> misc\_feature  
45 <222> (25)..(25)  
<223> Xaa es Asp, Glu, Ser, Thr, Arg, Trp o Lys
- <220>  
<221> misc\_feature  
50 <222> (27)..(27)  
<223> Xaa es Asp, Arg, Val, Lys, Ala, Gly o Glu
- <220>  
<221> misc\_feature  
55 <222> (28)..(28)  
<223> Xaa es Glu, Lys o Asp
- <220>  
<221> misc\_feature  
60 <222> (29)..(29)  
<223> Xaa es Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His o Glu
- <220>  
<221> misc\_feature  
65 <222> (30)..(30)  
<223> Xaa es Thr, Ser, Asp, Trp, Tyr, Phe, Arg, Glu o His

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> Xaa es Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, Gly, Gly-Pro o está eliminado  
 5  
 <400> 3  
  
     Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Leu Glu Gly  
     1                  5                  10                  15  
  
     Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Phe Ile Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
                   20                  25                  30  
  
 10  
 <210> 4  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 15  
 <220>  
 <223> Construcción sintética  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 20  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa es L-histidina, D-histidina, desaminohistidina, 2-aminohistidina, beta-hidroxihistidina, homohistidina, alfa-fluorometilhistidina o alfa-metilhistidina  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 25  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 30  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa es Asp, Glu, Arg, Thr, Ala, Lys o His  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 35  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es His, Trp, Phe o Tyr  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 40  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa es Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Glu o Ala  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 45  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Xaa es Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg o Cys  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 50  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Xaa es His, Asp, Lys, Glu o Gln  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 55  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Xaa es Glu, His, Ala o Lys  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 60

ES 2 614 603 T3

<222> (19)..(19)  
 <223> Xaa es Asp, Lys, Glu o His

5  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Xaa es Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg o Lys

10  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> Xaa es Ala, Glu, Asp, Ser o His

15  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> Xaa es Asp, Arg, Val, Lys, Ala, Gly o Glu

20  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> Xaa es Glu, Lys o Asp

25  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> Xaa es Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His o Glu

30  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> Xaa es Arg, Glu o His

35  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> Xaa es Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, Gly, Gly-Pro o está eliminado

40  
 <400> 4

Xaa Xaa Glu Gly Xaa Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Phe Ile Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 20 25 30

45  
 <210> 5  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

50  
 <220>  
 <223> Construcción sintética

55  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa es L-histidina, D-histidina, desaminohistidina, 2-aminohistidina, beta-hidroxihistidina, homohistidina, alfa-fluorometilhistidina o alfa-metilhistidina

60  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser, Met o Thr

ES 2 614 603 T3

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es His, Trp, Phe o Tyr  
 5

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa es Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Glu o Ala  
 10

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Xaa es Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg o Cys  
 15

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Xaa es His, Asp, Lys, Glu o Gln  
 20

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Xaa es Asp, Lys, Glu o His  
 25

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> Xaa es Ala, Glu, Asp, Ser o His  
 30

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> Xaa es Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His o Glu  
 35

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> Xaa es Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, Gly, Gly-Pro o está eliminado  
 40

<400> 5  
  
 Xaa Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15  
  
 Xaa Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Xaa Trp Leu Val Lys Xaa Arg Xaa  
 20 25 30  
  
 <210> 6  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 45

<220>  
 <223> Construcción sintética  
 50

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa es L-histidina, D-histidina, desaminohistidina, 2-aminohistidina, beta-hidroxihistidina, homohistidina, alfa-fluorometilhistidina o alfa-metilhistidina  
 55

<220>  
 <221> misc\_feature  
 60

# ES 2 614 603 T3

- <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr
- 5  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Xaa es Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg o Cys
- 10  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Xaa es His, Asp, Lys, Glu o Gln
- 15  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Xaa es Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg o Lys
- 20  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> Xaa es Ala, Glu, Asp, Ser o His
- 25  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> Xaa es Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, Gly, Gly-Pro o está eliminado
- 30  
 <400> 6  
 Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15  
 Xaa Xaa Ala Lys Glu Phe Ile Xaa Trp Leu Val Lys Gly Arg Xaa  
 20 25 30
- 35  
 <210> 7  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial
- 40  
 <220>  
 <223> Construcción sintética
- 45  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa es L-histidina, D-histidina, desaminohistidina, 2-aminohistidina, beta-hidroxihistidina, homohistidina, alfa-fluorometilhistidina o alfa-metilhistidina
- 50  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa es Ala, Gly, Val, Thr, Ile y alfa-metilalanina
- 55  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Xaa es Glu, Gln, Ala, Thr, Ser y Gly
- 60  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Xaa es Glu, Gln, Ala, Thr, Ser y Gly

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> xaa es Gly-OH  
 5  
 <400> 7  
  
 Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Xaa Gly  
 1 5 10 15  
  
 Gln Ala Ala Lys Xaa Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Xaa  
 20 25 30  
  
 10  
 <210> 8  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 15  
 <220>  
 <223> Construcción sintética  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Ala se modifica con uno de los siguientes grupos: 4-imidazopropionilo, 4-imidazoacetilo o 4-amino-alfa, alfa-dimetil-acetilo  
  
 <220>  
 25  
 <221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> Xaa es Lys o Arg  
  
 <220>  
 30  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (27)..(27)  
 <223> Lys tiene un grupo sustituyente acilo no ramificado C6-C10 o está sin sustituir  
  
 <220>  
 35  
 <221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> Xaa es Gly-OH o está eliminado  
  
 <220>  
 40  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (29)..(29)  
 <223> AMIDACIÓN, si Xaa en 30 está eliminado  
  
 <400> 8  
 45  
  
 Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln  
 1 5 10 15  
  
 Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Xaa  
 20 25 30  
  
 50  
 <210> 9  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>

- <223> Construcción sintética
- <220>  
 <221> misc\_feature  
 5 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa es L-histidina, D-histidina, desaminohistidina, 2-aminohistidina, beta-hidroxihistidina, homohistidina, alfa-fluorometilhistidina o alfa-metilhistidina
- <220>  
 10 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa es Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Ser o Thr
- <220>  
 15 <221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es Phe, Trp o Tyr
- <220>  
 20 <221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa es Val, Trp, Ile, Leu, Phe o Tyr
- <220>  
 25 <221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Xaa es Ser, Trp, Tyr, Phe, Lys, Ile, Leu, Val
- <220>  
 30 <221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Xaa es Tyr, Trp o Phe
- <220>  
 35 <221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Xaa es Leu, Phe, Tyr o Trp
- <220>  
 40 <221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Xaa es Gly, Glu, Asp o Lys
- <220>  
 45 <221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> Xaa es Ala, Val, Ile o Leu
- <220>  
 50 <221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Xaa es Glu, Ile o Ala
- <220>  
 55 <221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> Xaa es Ala o Glu
- <220>  
 60 <221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> Xaa es Val o Ile
- <220>  
 65 <221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)

ES 2 614 603 T3

<223> Xaa es Gly, His, NH2 o está eliminado

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (30)..(30)  
 <223> AMIDACIÓN, si Xaa en 31 está eliminado

5

<400> 9

Xaa Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Xaa Lys Xaa Phe Ile Xaa Trp Leu Xaa Lys Gly Arg Xaa  
 20 25 30

10

<210> 10  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> *Heloderma* sp.

15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (39)..(39)  
 <223> Exendina-3

20

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (39)..(39)  
 <223> Ser en la posición 39 puede estar amidada

25

<400> 10

His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

30

<210> 11  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> *Heloderma* sp.

35

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (39)..(39)  
 <223> Exendina-4

40

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (39)..(39)  
 <223> Ser en la posición 39 puede estar amidada

45

<400> 11

ES 2 614 603 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

- 5 <210> 12
- <211> 31
- <212> PRT
- <213> Artificial
  
- 10 <220>
- <223> Construcción sintética
  
- 15 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (1)..(1)
- <223> Xaa es L-histidina, D-histidina, desaminohistidina, 2-aminohistidina, beta-hidroxihistidina, homohistidina, alfa-fluorometilhistidina o alfa-metilhistidina
  
- 20 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (2)..(2)
- <223> Xaa es Gly, Ala o Val
  
- 25 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (10)..(10)
- <223> Xaa es Leu o Val
  
- 30 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (12)..(12)
- <223> Xaa es Lys o Ser
  
- 35 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (13)..(13)
- <223> Xaa es Gln o Tyr
  
- 40 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (14)..(14)
- <223> Xaa es Met o Leu
  
- 45 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (16)..(16)
- <223> Xaa es Glu o Gln
  
- 50 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (17)..(17)
- <223> Xaa es Glu o Gln
  
- 55 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (19)..(19)
- <223> Xaa es Val o Ala



# ES 2 614 603 T3

- <222> (6)..(6)  
<223> Xaa es Phe, Trp o Tyr
- 5  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (10)..(10)  
<223> Xaa es Val, Trp, Ile, Leu, Phe o Tyr
- 10  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (12)..(12)  
<223> Xaa es ser, Trp, Tyr, Phe, Lys, Ile, Leu, Val
- 15  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (13)..(13)  
<223> Xaa es Tyr, Trp o Phe
- 20  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (14)..(14)  
<223> Xaa es Leu, Phe, Tyr o Trp
- 25  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (16)..(16)  
<223> Xaa es Gly, Glu, Asp o Lys
- 30  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19)..(19)  
<223> Xaa es Ala, val, Ile o Leu
- 35  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(21)  
<223> Xaa es Glu, Ile o Ala
- 40  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (24)..(24)  
<223> Xaa es Ala o Glu
- 45  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (27)..(27)  
<223> Xaa es Val o Ile
- 50  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (28)..(28)  
<223> Xaa es Lys, Asp, Arg o Glu
- 55  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (30)..(30)  
<223> Xaa es Gly, Pro o Arg
- 60  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (31)..(31)  
<223> Xaa es Gly, Pro o Ser
- 65  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (32)..(32)

## ES 2 614 603 T3

	<223> Xaa es Ser, Pro o His
	<220>
5	<221> misc_feature <222> (33)..(33) <223> Xaa es Ser, Arg, Thr, Trp o Lys
	<220>
10	<221> misc_feature <222> (34)..(34) <223> Xaa es Ser o Gly
	<220>
15	<221> misc_feature <222> (35)..(35) <223> Xaa es Ala, Asp, Arg, Glu, Lys o Gly
	<220>
20	<221> misc_feature <222> (36)..(36) <223> Xaa es Pro, Ala o está ausente
	<220>
25	<221> misc_feature <222> (37)..(37) <223> Xaa es Pro, Ala o está ausente
	<220>
30	<221> misc_feature <222> (38)..(38) <223> Xaa es Pro, Ala, Arg, Lys, His o está ausente
	<220>
35	<221> misc_feature <222> (39)..(39) <223> Xaa es Ser, His, Pro, Lys, Arg o está ausente
	<220>
40	<221> misc_feature <222> (40)..(40) <223> Xaa es His, Ser, Arg, Lys o está ausente
	<220>
45	<221> misc_feature <222> (41)..(41) <223> Xaa es His, Ser, Arg, Lys o está ausente
	<220>
50	<221> MOD_RES <222> (35)..(41) <223> AMIDACIÓN, si el aminoácido inmediatamente posterior está eliminado
	<220>
55	<221> MISC_FEATURE <222> (36)..(40) <223> Si Xaa en esta posición está eliminado, entonces todos los aminoácidos posteriores están eliminados
	<400> 13

ES 2 614 603 T3

Xaa Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Xaa Lys Xaa Phe Ile Xaa Trp Leu Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa  
 20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 35 40

- 5 <210> 14
- <211> 41
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 10 <220>
- <223> Construcción sintética
- 15 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (1)..(1)
- <223> Xaa es L-histidina, D-histidina, desaminohistidina, 2-aminohistidina, beta-hidroxihistidina, homohistidina, alfa-fluorometilhistidina o alfa-metilhistidina
- 20 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (2)..(2)
- <223> Xaa es Gly, Val, Leu, Ile, Ser o Thr
- 25 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (10)..(10)
- <223> Xaa es Val, Trp, Ile, Leu, Phe o Tyr
- 30 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (16)..(16)
- <223> Xaa es Gly, Glu, Asp o Lys
- 35 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (19)..(19)
- <223> Xaa es Ala, Val, Ile o Leu
- 40 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (27)..(27)
- <223> Xaa es Val o Ile
- 45 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (28)..(28)
- <223> Xaa es Lys, Asp, Arg o Glu
- 50 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (30)..(30)
- <223> Xaa es Gly, Pro o Arg
- 55 <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (31)..(31)
- <223> Xaa es Gly, Pro o Ser

## ES 2 614 603 T3

5  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (32)..(32)  
<223> Xaa es Ser, Pro o His

10  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (33)..(33)  
<223> Xaa es Ser, Arg, Thr, Trp o Lys

15  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (34)..(34)  
<223> Xaa es Ser o Gly

20  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (35)..(35)  
<223> Xaa es Ala, Asp, Arg, Glu, Lys o Gly

25  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (36)..(36)  
<223> Xaa es Pro o Ala

30  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (37)..(37)  
<223> Xaa es Pro o Ala

35  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (38)..(38)  
<223> Xaa es Pro, Ala, Arg, Lys, His o está ausente

40  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (39)..(39)  
<223> Xaa es Ser, His, Pro, Lys, Arg o está ausente

45  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (40)..(40)  
<223> Xaa es His, ser, Arg, Lys o está ausente

50  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (41)..(41)  
<223> Xaa es His, Ser, Arg, Lys o está ausente

55  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (38)..(40)  
<223> Si Xaa en esta posición está eliminado, entonces todos los aminoácidos posteriores están eliminados

60  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (37)..(41)  
<223> AMIDACIÓN, si Xaa en la posición inmediatamente posterior está eliminado.

<400> 14

ES 2 614 603 T3

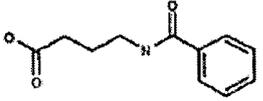
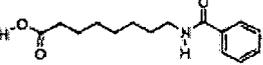
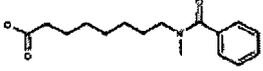
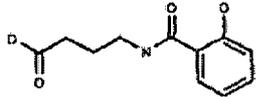
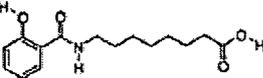
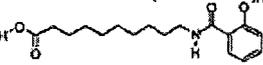
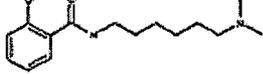
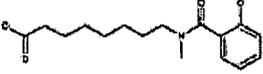
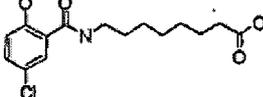
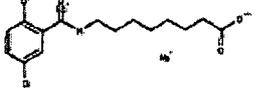
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ser Tyr Lys Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Xaa Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa  
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
35 40

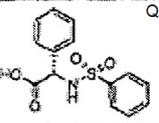
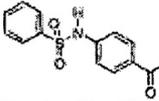
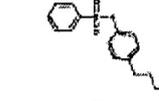
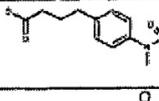
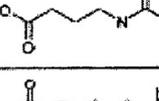
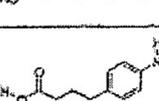
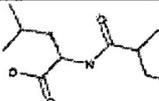
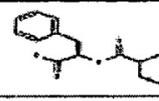
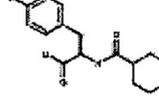
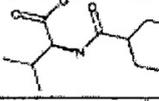
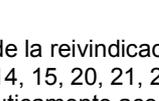
REIVINDICACIONES

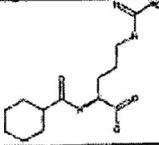
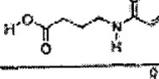
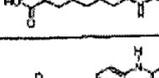
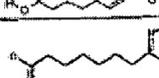
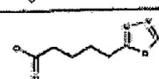
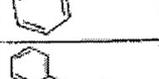
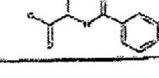
1. Una formulación que comprende un compuesto de GLP-1 de la SEQ ID NO: 2 y un agente de administración seleccionado entre los agentes de administración 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, y 56, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se muestra en la siguiente tabla.

n.º	Estructura agente administración
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

n.º	Estructura agente administración
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

n.º	Estructura agente administración
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

n.º	Estructura agente administración
38	 Quiral
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	 Quiral
46	 CNH
47	 CNH
48	 CNH

n.º	Estructura agente administración
49	 CNH
50	
51	
52	
53	
54	
55	 CNH
56	 CNH

2. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración se selecciona entre los agentes 1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 31, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 51, 52, y 54, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 3. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración es el agente 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
4. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración es el agente 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
5. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración es el agente 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 6. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración es el agente 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración es el agente 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 8. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración es el agente 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración es el agente 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración es el agente 19, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 11. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración es el agente 27, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
12. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración es el agente 53, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 13. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración es el agente 54, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
14. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración es el agente 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
15. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente de administración es el agente 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 16. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que el compuesto de GPL-1 es un derivado de GLP-1 que tiene una modificación química en uno o ms de sus grupos secundarios de aminoácidos, átomos de carbono  $\alpha$ , grupo amino terminal, o grupo de ácido carboxílico terminal.
17. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que el compuesto de GPL-1 es un compuesto de GPL-1 Val8-Glu-22 que tiene una valina en la posición 8 y un ácido glutámico en la posición 22 de la SEQ ID NO: 2.
- 20 18. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende además uno o más excipientes seleccionados entre un tampón farmacéuticamente aceptable, un agente de suspensión, un codisolvente, un conservante, y un agente de isotonicidad.
19. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en forma de un sólido, tal como un comprimido, cápsula o partícula, tal como un polvo.
- 25 20. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su uso como medicamento.
21. Uso de una formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes no insulino dependiente.
22. Uso de una formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.
- 30 23. Uso de una formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre diabetes insulino dependiente, ictus, infarto de miocardio, cambios catabólicos posteriores a cirugía, dispepsia funcional y síndrome del intestino irritable.
24. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en la que el compuesto de GPL-1 tiene la secuencia de aminoácidos HVEGTFSTSDVSSYLEEQAAKEFIWLKGRG.