

CASTELLANOS & Co.
Calle 94 A No.7A-09
Bogotá-Colombia

Señor

Director de la División de Nuevas C
Superintendencia de Industria y Come
Ministerio de Comercio, Industria y Tu
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-011783- -00006-0000

Fecha: 2013-04-30 15:28:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 18

Re.: Expediente **No. 12 011783**

Solicitud de Patente de invención para: **“PROFARMACOS QUE
COMPRENDEN UN CONJUGADO DE INSULINA-CONECTOR”**.

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

RESPUESTA A OPOSICION

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma y actuando en representación de **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No. 20158** notificado por fijación en lista el 6 de Noviembre de 2012 correspondiente a la oposición presentada por Procaps S.A. estando dentro del término del término de la prórroga solicitada el 28 de enero de 2013, en los siguientes términos:

Me opongo a las peticiones de la sociedad opositora y en consecuencia, solicito a este Despacho que con fundamento en las consideraciones de hecho y de derecho que se presentan en este escrito se declare sin fundamento la oposición presentada por la sociedad **PROCAPS S.A.** y se otorgue la patente de invención tramitada bajo el expediente **No. 12 011783**.

La parte opositora fundamenta su petición, en los siguientes argumentos principales:

De acuerdo con la parte opositora, los documentos: (i) D1: WO2009/010428 publicada el 22 de enero de 2009 y (ii) D2: WO20081 488 39 publicada el 11 de diciembre de 2008 afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto una persona derivaría de manera obvia u evidente la materia de invención de la presente solicitud a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que contrario a lo señalado por la parte opositora, el invento para el cual se solicita la protección, cumple cabalmente con los requisitos del artículo 14, 18 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Inicialmente, con el fin de atender las anteriores observaciones y de acuerdo al artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 46 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. En este nuevo capítulo reivindicatorio, (i) la reivindicación 1 ha sido limitada incluyendo las características técnicas esenciales de las reivindicaciones 12, 13, 14, 15 y 16 y (ii) las reivindicaciones 2, 3, 12, 13, 14, 15, 16, 21, 22, 25, 33, 34, 46, 47, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 67, 70, 71 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio.

Por otro lado, en relación a la falta de altura inventiva, mi representada respetuosamente manifiesta su desacuerdo al respecto por las siguientes razones:

D1 divulga moléculas de insulina que se encuentran unidas a un enlace químico con una molécula PEG (lineal o ramificada) de forma covalente (ejemplos 12 a 19 en D1). A diferencia con D1, la presente invención se refiere en la reivindicación 1 a un gel polimérico que actúa como un conjugado de insulina enlazador y dichos geles no son enseñados ni sugeridos en D1.

Adicionalmente, D1 divulga un enlazador con una estructura química diferente de aquel revelado en D1 para conectar la insulina con el polímero.

De otro lado, D1 no revela enseñanza o sugerencia alguna que motive a una persona versada en la materia a alterar la estructura del polímero o de los enlazadores con el fin de obtener la materia objeto de la presente solicitud de patente. Por lo tanto, es claro que la materia de invención acá reivindicada no se deriva de manera obvia u evidente a partir de las enseñanzas reveladas en D1.

De otro lado, D2 se refiere a un polímero de acción prolongada agonista de exendina o exendina-4. En este pro-fármaco el ingrediente activo es un agonista de exendina-4 o exendina que actúa como un agonista GLP-1 que aumenta la liberación de insulina en células isletas. Este principio es totalmente distinto de la proporción de insulina como tal como una droga y se dirige a diferentes grupos de pacientes con diferentes estadios de la enfermedad de diabetes.

D2 divulga como polímero un hidrogel (ver página 18, líneas 29 a 33, página 19, línea 31 a página 20, línea 22), mas sin embargo, en dicho documento no es enseñado ni sugerido un hidrogel con las características técnicas recitadas en la reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud.

El problema planteado en la presente solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una formulación de insulina de acción prolongada con propiedades farmacológicas mejoradas. Aunque una persona versada en la materia se viera motivada a emplear el enlazador de D2 en la formulación de acción prolongada descrita en D1, vale la pena resaltar que ambos documentos no enseñan ni sugieren el hidrogel específico del pro-fármaco reivindicado en la reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud, es decir, un hidrogel con las siguientes características:

- hidrogel compuesto por restos de cadenas principales interconectados por enlaces hidrolíticamente degradables.

- en el que los restos de cadenas principales tienen un peso molecular en el intervalo de 1 kDa a 20 kDa.
- en el que los restos de cadenas principales están unidos entre sí a través de restos de reticulación, donde cada resto de reticulación finaliza con por lo menos dos de los enlaces hidrolíticamente degradables.
- en donde los restos de reticulación tienen un peso molecular en el intervalo de 0,5 kDa a 5 kDa.

En consecuencia, la invención reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio se debe tener como inventiva frente a D1 y D2 toda vez que dichos documentos por si solos o combinados no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales del profármaco de la presente solicitud de patente.

En vista de lo anterior, solicito respetuosamente a su Despacho declarar infundada la oposición de **Procaps S.A.** toda vez que el nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo tal como se describió a lo largo del presente memorial.

ANEXOS:

1. Nuevo capítulo reivindicatorio.
2. Formulario de modificaciones.
3. Recibo por \$125.000.

Del Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Bogotá

T.P.A. No. 70.819 de C.S.J.

Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.

Tel.: 7560770

Bogotá, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio libre para el adhesivo de radicación
--	--

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del solicitante

☐	Error Material	☒	Modificación a una solicitud
☒	Patente de Invención		
☐	Patente de Modelo de Utilidad		
☐	Registro de Diseño Industrial		
☐	Esquema de Trazado de Circuitos Integrados		

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre representante legal _____

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
ALEMANIA	Brüningstrasse 50	D-65929 Frankfurt
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO 39.779.654 de Bogotá 70.819 de C.S.J.
Apellidos y Nombre Documento de Identificación Tarjeta Profesional

Dirección del representante	Ciudad	
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
info@castellanosyco.co	7 550158	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación.

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 12 011783

Aparece

Debe ser

Modificación

☒ Modificación al capítulo reivindicatorio

Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio, conformado por cuarenta y seis (46) reivindicaciones.

☐ Modificación al capítulo descriptivo

☐ Modificación al resumen

☐ Modificación a los dibujos

☐ Modificación al solicitante

5. Anexos

☒ Comprobante de pago No. 13-0035546 de Abril 16 de 2013, correspondiente a la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.

☐ Poder, si fuere el caso

☒ Nuevo capítulo reivindicatorio

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

6. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Nombre y Apellidos

Firma

39.779.654 de Bogotá - 70.819 C.S.J.

C.C. T.P.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0035546

Bogotá D.C., Abril 16 de 2013 - 15:00:48

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Sople del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	06275-387	418972525	16/04/2013	8.695.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
150.000	01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES SOLICITANTES MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTES POR CESION	125.000.00	125.000.00
			\$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

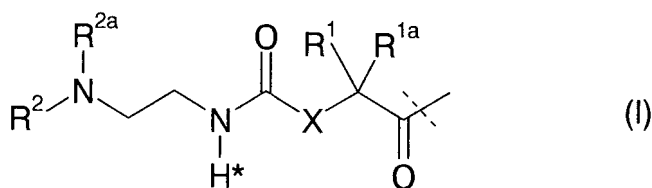
Sede Centro: Carrera 1, No. 27 - 00 Pisos 3 4 5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870-00 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 16 de 2013 - 15:00:48

REIVINDICACIONES

1. Un profármaco o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable que comprende un conjugado de insulina-conector D-L, en el que D representa el resto de insulina; y -L es un resto conector que no es biológicamente activo -L¹ representado por la fórmula (I),



en la que la línea de trazos indica la unión a uno de los grupos amino de la insulina formando un enlace amida;

X es C(R³R^{3a}); o N(R³);

R^{1a}, R^{3a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, NH(R^{2b}), N(R^{2b})C(O)R⁴ y alquilo C₁₋₄;

R¹, R², R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄,

donde L¹ está sustituido con un L²-Z y opcionalmente sustituido adicionalmente, con la condición de que el hidrógeno marcado con el asterisco en la fórmula (I) no se sustituya por un sustituyente, y donde

L² es un enlace químico sencillo o un espaciador; y

Z es un hidrogel,

en donde el hidrogel Z es un hidrogel insoluble en agua basado en poli(etilenglicol) (PEG) biodegradable;

en donde el hidrogel está compuesto por restos de cadenas principales interconectados por enlaces hidrolíticamente degradables;

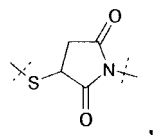
en el que los restos de cadenas principales tienen un peso molecular en el intervalo de 1 kDa a 20 kDa;

en el que los restos de cadenas principales están unidos entre sí a través de restos de reticulación, donde cada resto de reticulación finaliza con por lo menos dos de los enlaces hidrolíticamente degradables;

y en donde los restos de reticulación tienen un peso molecular en el intervalo de 0,5 kDa a 5 kDa.

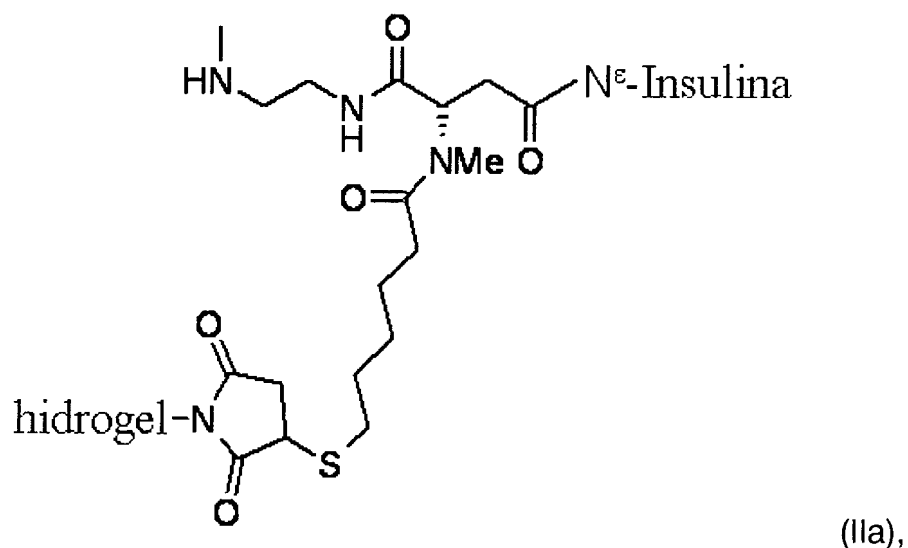
2. Profármaco según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I) X es $N(R^3)$.
3. Profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que en la fórmula (I) X es $C(R^3R^{3a})$ y R^{3a} es $N(R^{2b})C(O)R^4$.
4. Profármaco según la reivindicación 1, en el que X es $C(R^3R^{3a})$ y R^{3a} se reemplaza con L^2-Z .
5. Profármaco según la reivindicación 1, en el que X es $C(R^3R^{3a})$ y R^{3a} es $N(R^{2b})-L^2-Z$.
6. Profármaco según las reivindicaciones 1 a 5, en el que L^1 no se sustituye adicionalmente.
7. Profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el resto de insulina se une a L^1 a través del nitrógeno $N^{\alpha A1}$.
8. Profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la insulina es insulina humana recombinante.
9. Profármaco según la reivindicación 8, en el que la insulina humana recombinante se une a L^1 a través del nitrógeno de una cadena lateral de lisina en el resto de insulina.
10. Profármaco según la reivindicación 1, en el que L^2 está conectado a un resto de cadena principal.

11. El profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que L^2 está unido a Z por un grupo terminal que tiene la siguiente estructura



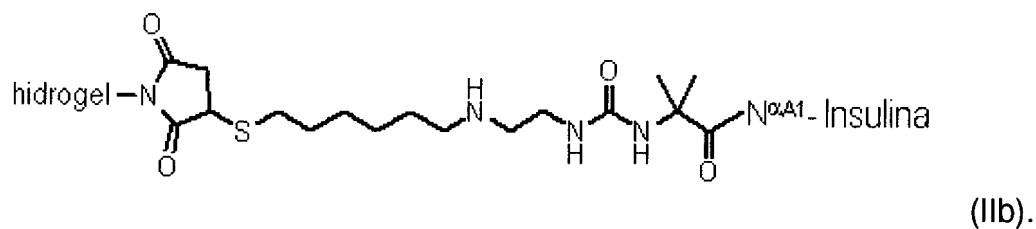
donde las líneas de trazos indican la unión a L^2 y Z, respectivamente.

12. Profármaco según la reivindicación 1, de fórmula (IIa)

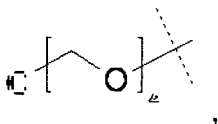


donde N^{ϵ} -Insulina se refiere a insulina conectada mediante una cadena lateral de lisina.

13. Profármaco según la reivindicación 1, de fórmula (IIb)

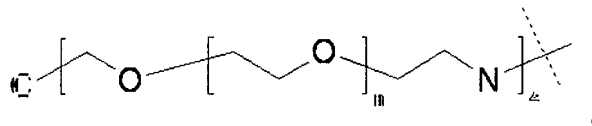


14. El profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 14, en el que los restos de cadenas principales comprenden un núcleo de ramificación de la siguiente fórmula:



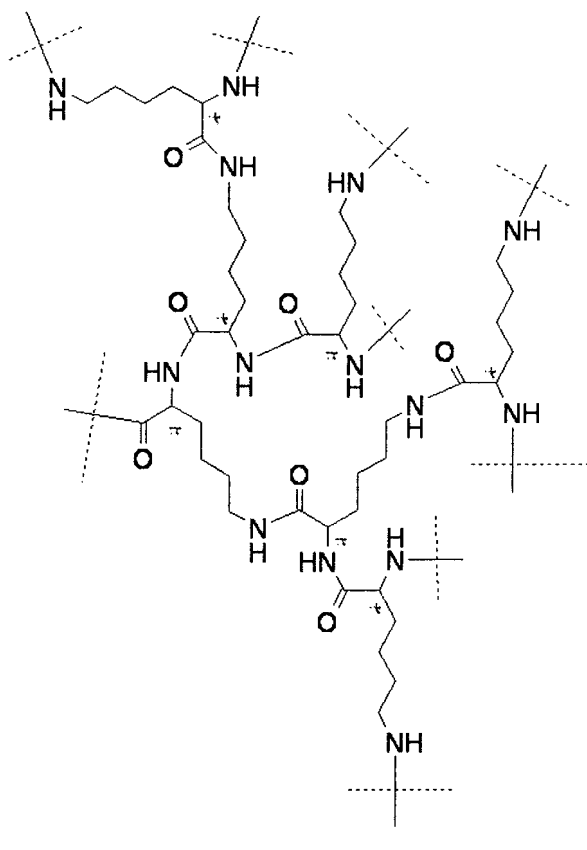
en la que la línea de trazos indica la unión al resto de cadena principal restante.

15. El profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 14 en el que los restos de cadenas principales comprenden una estructura de la siguiente fórmula:



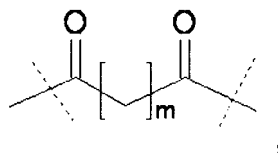
en la que n es un número entero de 5 a 50 y la línea de trazos indica la unión al resto de la molécula.

16. El profármaco según las reivindicaciones 1 a 15, en el que el resto de cadena principal comprende un resto hiperramificado Hyp de la siguiente fórmula:



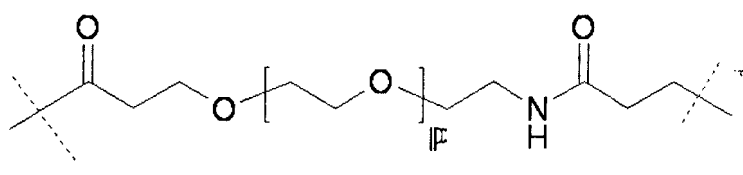
en la que las líneas de trazos indican la unión al resto de la molécula y los átomos de carbono marcados con asteriscos indican la configuración S.

17. El profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que los restos de cadenas principales están unidos a al menos un espaciador de la siguiente fórmula:



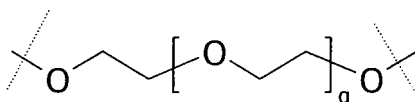
en la que una de las líneas de trazos indica la unión al resto hiperramificado Hyp y la segunda línea de trazos indica la unión al resto de la molécula; y donde m es un número entero de 2 a 4.

18. El profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 14 o 17, en el que los restos de cadenas principales están unidos a al menos un espaciador de la siguiente fórmula:



en la que la línea de trazos marcada con el asterisco indica el enlace entre el hidrogel y el N del grupo tiosuccinimida de la reivindicación 18; en la que la otra línea de trazos indica la unión a Hyp; y en la que p es un número entero de 0 a 10.

19. El profármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que los restos de cadenas principales están unidos entre sí por restos de reticulación que comprenden la siguiente estructura



donde

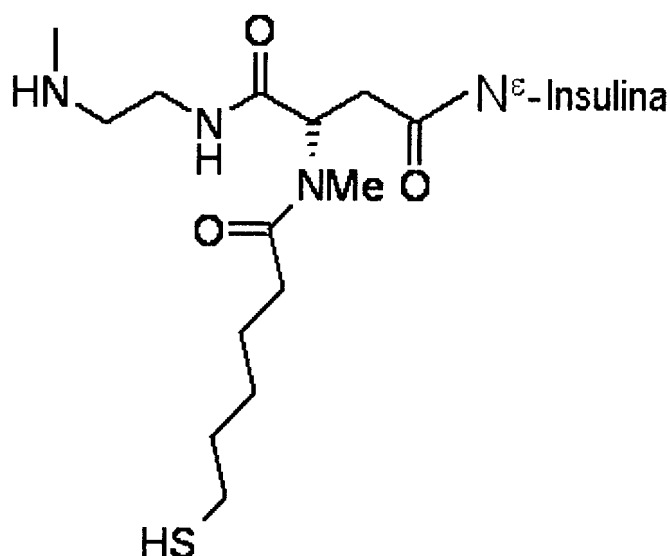
q es un número entero de 3 a 100.

20. El profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en la forma de micropartículas.

21. El profármaco según la reivindicación 20, en el que las micropartículas tienen un diámetro entre 20 y 100 micrómetros.

22. El profármaco según la reivindicación 20, en el que las micropartículas pueden administrarse por inyección a través de una aguja más pequeña que un diámetro interno de 0,6 mm.

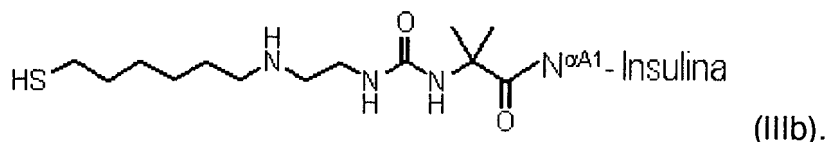
23. Un conjugado de insulina-conector de fórmula (IIIa)



(IIIa),

donde N^ε-Insulina se refiere a insulina conectada mediante una cadena lateral de lisina.

24. Un conjugado de insulina-conector de fórmula (IIIb)



(IIIb).

25. Una composición farmacéutica que comprende un profármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

26. Una composición farmacéutica según la reivindicación 25, en la que la composición farmacéutica es seca.

27. Una composición farmacéutica según la reivindicación 26, en la que la composición farmacéutica se seca por liofilización.

28. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en la que el profármaco de insulina e hidrogel se dosifica lo suficiente en la composición como para proveer una cantidad terapéuticamente eficaz de insulina durante por lo menos tres días en una aplicación.

29. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, que es una composición de una sola dosis.

30. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, que es una composición de múltiples dosis.

31. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 30, que contiene uno o más agentes biológicos adicionales, o bien en su forma libre; como profármacos, especialmente como profármacos de hidrogel; y donde el agente o agentes biológicamente activos se seleccionan del grupo que consiste en sulfonilureas tales como, por ejemplo, clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, glibúrido, glipizida, glimepirida y similares; meglitinidas, tales como por ejemplo, repaglinida, péptido-1 análogo a glucagón (GLP-1) y sus compuestos miméticos, péptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP) y sus compuestos miméticos, exendina y sus compuestos miméticos, e inhibidores de la dipeptil proteasa (DPP-IV); biguanidas, tales como por ejemplo, metformina; tiazolidinadionas, tales como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, isaglitazona (conocida como MCC-555), ácido 2-[2-[(2R)-4-hexil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-benceno acético, y similares; GW2570, y similares; moduladores del receptor de retinoide-X (RXR), tales como por ejemplo, targretina, ácido 9-cis-retinoico, y similares; otros agentes sensibilizadores de insulina, tales como por ejemplo, INS-1, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de GSK3, inhibidores de glicógeno fosforilasa, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, y similares; insulinas, incluyendo insulinas normales o de acción rápida, acción intermedia, y acción prolongada, insulina inhalada y análogos de insulina, tales como moléculas con diferencias

poco importantes en la secuencia natural de aminoácidos; moléculas pequeñas que imitan a la insulina, incluyendo, pero sin limitar, L-783281, TE-17411, y similares; transportador de Na-glucosa, como T-1095, T-1095A, phlorizén y similares;; agonistas de amilina que incluyen, pero sin limitar, pramlintida, y similares; antagonistas del glucagón, tales como AY-279955, y similares; agentes antiobesidad tales como orlistat, un inhibidor de lipasa pancreática; sibutramina; norepinefrina y dopamina; hormona del crecimiento, IGF-1, factor liberador de la hormona del crecimiento; oxintomodulina y moduladores de grelina; supresores del apetito tales como benzfetamina, fenmetrazina, fentermina, dietilpropión, mazindol, sibutramina, fenilpropanolamina o efedrina; supresores del apetito tales como quipazina, fluoxetina, sertralina, fenfluramina o dexfenfluramina; agentes supresores del apetito tales como apomorfina; supresores del apetito como miméticos de histamina, moduladores del receptor de H3; potenciadores del gasto energético tales como agonistas beta-3 adrenérgicos y estimuladores de la función de desacoplamiento de proteína; leptina y compuestos miméticos de leptina (p. ej., metreleptina); agonistas del neuropéptido Y; moduladores del receptor de melanocortina-1, 3 y 4; agonistas de colecistoquinina; compuestos miméticos del péptido-1 análogo al glucagón y análogos, como p. ej., exendina; andrógenos tales como deshidroepiandrosterona y derivados tales como eticolandiona; testosterona; esteroides anabólicos tales como oxandrolona, y hormonas esteroideas; antagonistas del receptor de galanina; agentes citoquinínicos tales como el factor neurotrófico ciliar; inhibidores de amilasa.

32. Un envase que comprende la composición farmacéutica según las reivindicaciones 25 a 31.

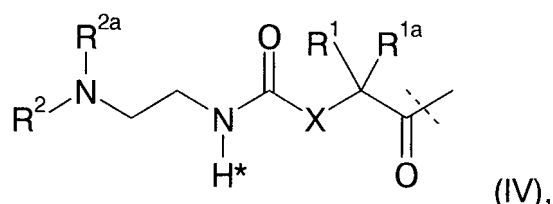
33. Un kit de partes que comprende una aguja y un envase que contiene disolución para reconstitución y la composición seca según las reivindicaciones 25 a 31 para uso con la aguja.

34. Un kit de partes según la reivindicación 33, en el que el envase es una jeringa de doble cámara y en el que una de las dos cámaras de la jeringa de doble cámara contiene la composición farmacéutica, y la segunda cámara de dicha jeringa de doble cámara contiene la disolución para reconstitución.

35. Un profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, para usar como un medicamento.

36. Un profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, para usar en un método para tratar o prevenir enfermedades o trastornos que se pueden tratar con la insulina.

37. Un reactivo insulina-conector D-L*, en el que
D representa un resto de insulina; y
L* es un reactivo de conector que no es biológicamente activo, representado por la fórmula (IV),



en la que la línea de trazos indica la unión a uno de los grupos amino de la insulina formando un enlace amida;

X es C(R³R^{3a}); o N(R³);

R^{1a}, R^{3a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, NH(R^{2b}), N(R^{2b})C(O)R⁴ y alquilo C₁₋₄;

R¹, R², R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄,

donde L* está sustituido con un L^{2*} y opcionalmente sustituido adicionalmente, con la condición de que el hidrógeno marcado con el asterisco en la fórmula (IV) no se sustituya por un sustituyente, y donde

L^{2*} es un espaciador conectado a L* y que comprende un grupo funcional químico destinado a la conjugación con un hidrogel biodegradable reactivo.

38. El reactivo de insulina-conector según la reivindicación 37, en el que en la fórmula (IV) X es N(R³).

39. El reactivo de insulina-conector según la reivindicación 37, en el que en la fórmula (IV) X es $C(R^3R^{3a})$ y R^{3a} es $N(R^{2b})C(O)R^4$.
40. El reactivo de insulina-conector según la reivindicación 37, en el que X es $C(R^3R^{3a})$ y R^{3a} se reemplaza con L^{2*} .
41. El reactivo de insulina-conector según la reivindicación 37, en el que X es $C(R^3R^{3a})$, R^{3a} es $N(R^{2b})-L^{2*}$.
42. El reactivo de insulina-conector según la reivindicación 37, en el que L^* no se sustituye adicionalmente.
43. El reactivo de insulina-conector según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, en el que L^{2*} comprende un grupo tiol.
44. El reactivo de insulina-conector según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, en el que L^{2*} comprende un grupo maleimida.
45. Un procedimiento para preparar un profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y 36, que comprende las etapas de
- (a) contactar una suspensión acuosa que comprende micropartículas de hidrogel funcionalizado con maleimida con una disolución que comprende el reactivo de insulina-conector según la reivindicación 63 a temperaturas entre temperatura ambiente y $4^{\circ}C$ en una disolución acuosa tamponada de pH 2-5, produciendo un conjugado de insulina-conector-hidrogel;
 - (b) opcionalmente, tratar el conjugado de insulina-conector-hidrogel de la etapa (a) con un compuesto que contiene tiol de 34 Da a 500 Da a temperaturas entre temperatura ambiente y $4^{\circ}C$ en una disolución acuosa tamponada de pH 2-5.
46. Un procedimiento para preparar un profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y 36, que comprende las etapas de
- (a) contactar una suspensión acuosa que comprende micropartículas de hidrogel funcionalizado con tiol con una disolución que comprende el reactivo

de insulina-conector según la reivindicación 64 a temperaturas entre temperatura ambiente y 4°C en una disolución acuosa tamponada de pH 2-5, produciendo un conjugado de insulina-conector-hidrogel;

(b) opcionalmente, tratar el conjugado de insulina-conector-hidrogel de la etapa (a) con un compuesto que contiene maleimida de 100 Da a 300 Da a temperaturas entre temperatura ambiente y 4°C en una disolución acuosa tamponada de pH 2-5.