

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-011783- -00008-0000

Fecha: 2014-02-20 15:06:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

Señor

Director de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 12 011783

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

**“PROFARMACOS QUE COMPRENDEN UN CONJUGADO DE INSULINA-
CONECTOR, MÉTODO PARA SU OBTENCIÓN Y KITS DE PARTES QUE LOS
CONTIENEN”** (nuevo título).

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito dar respuesta a su oficio No. 21495 notificado el 26 de noviembre de 2013 y estando dentro de la prórroga solicitada de la siguiente manera:

Reivindicaciones relativas a un uso

El examinador objeta las reivindicaciones 33, 35 y 36, argumentando que si bien las mismas se relacionan con un profarmaco en realidad describen un uso, por lo cual no son patentables. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante modifica la reivindicación 33 y elimina las reivindicaciones 35 y 36.

Título de la Solicitud

Con el fin de superar la objeción sobre el título, presento en su reemplazo el sugerido por el examinador así:

**“PROFARMACOS QUE COMPRENDEN UN CONJUGADO DE INSULINA-CONECTOR,
MÉTODO PARA SU OBTENCIÓN Y KITS DE PARTES QUE LOS CONTIENEN”**

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones, argumentando que las mismas no describen de manera adecuada el objeto de la solicitud y son demasiado amplias, por lo que no están debidamente sustentadas por la descripción. Con el fin de subsanar las objeciones presentadas por el examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio. Aún así, el solicitante quisiera hacer los siguientes comentarios en relación con las objeciones presentadas por el examinador:

- El examinador objeta la expresión N^{Aa1} empleada en la reivindicación 7. Al respecto, el solicitante quisiera observar que la expresión N^{1A1} se refiere al nitrógeno de la cadena A de insulina, en el primer aminoácido.
- Se corrige la reivindicación 22 para eliminar la expresión objetada.
- Se han eliminado las reivindicaciones 27, 28, 31 y 32.
- Las reivindicaciones 45 y 46 han sido corregidas para eliminar toda referencia a las reivindicaciones 63 y 64. Así mismo, el solicitante le recuerda respetuosamente al examinador que en el campo de la química el valor de la temperatura ambiente se encuentra estandarizado y es perfectamente claro para el experto con habilidad en la materia, por lo que no se considera necesario realizar mayores aclaraciones.
- Finalmente, el solicitante le recuerda respetuosamente al examinador que el sustento de las reivindicaciones no está dado por las pruebas experimentales sino por la totalidad de la materia contenida en la descripción, por lo tanto la objeción presentada por el examinador a la reivindicación 1 carece de sustento normativo. Aún así, con el fin de aclarar el objeto de la invención, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio para reducir su alcance a una generalización razonable de la materia demostrada en los ejemplos.

Así entonces, el nuevo pliego reivindicatorio cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

Nivel inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud, a la luz de las enseñanzas de las anterioridades WO 2009/010428 (en adelante D1) y WO 2008/148839 (en adelante D2). El examinador argumenta que las diferencias de la solicitud frente a los documentos D1 y D2 no parecen concederle a la solicitud en estudio un efecto sorprendente o inesperado. Respecto a los argumentos del examinador, el solicitante quisiera hacer las siguientes observaciones:

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

En primer lugar, respecto a las nuevas reivindicaciones 1 a 21 relacionadas con el profarmaco, el solicitante quisiera observar que la anterioridad D1 se dirige a formulaciones orales o pulmonares de insulina (ver página 2, líneas 5 a 11) con un PEG enlazado a un análogo de insulina, en donde el PEG es soluble en agua (ver página 3, líneas 38-39). Las construcciones de D1 son todas la unión de una molécula de medicamento a una unidad de polímero como se puede apreciar en los ejemplos de dicho documentos, por lo tanto la construcción de la presente solicitud en donde una pluralidad de moléculas de insulina están unidas de manera reversible a un hidrogel a base de PEG el cual también puede estar en forma de una micropartícula, no se encuentra sugerida por D1. Además, tampoco se divulga en D1 la unidad de enlace de la presente invención y las que allí se divulgan no funcionan de la misma manera. D1 divulga enlaces con grupos amido, tal como por ejemplo Q citado por el examinador en su informe y no con los grupos amino libres como en la fórmula (I) de la presente solicitud; estos enlaces son muy resistentes al rompimiento por hidrolización. La auto-hidrolización finamente ajustada para la liberación de los medicamentos es una de las características clave de los profarmacos inventivos de la presente solicitud.

Por su parte, los ejemplos 2 a 11 de D2 no cumplen con la definición de un hidrogel a base de PEG, porque el PEG40kDa empleado en estos ejemplos es un polímero lineal soluble en agua y no una red entrecruzada. Una molécula de exendina está unida a una molécula de PEG por lo que la interpretación hecha por el examinador de los ejemplos de D2 es errada ya que allí no se enseña un hidrogel y de ninguna forma le permite al experto con habilidad en la materia conectar una pluralidad de moléculas de insulina a un solo hidrogel entrecruzado (micropartícula).

En segundo lugar, respecto a las reivindicaciones 22 y 23 relacionadas con el conjugado de enlazante e insulina, se observa que D1 divulga enlazantes con grupos amido, ver Q mencionado por el examinador, pero no con un grupo amino básico como en la fórmula (IIIa) de la presente solicitud. De igual forma, D2 enseña en la página 26, líneas 1 a 19, una estructura enlazante general, similar a los de la fórmula (IIIa) pero no enseñan ni sugieren una cadena lateral de tiol. Un conjugado de insulina y enlazante de fórmula (IIIb) no puede ser anticipado simplemente de la combinación de los documentos D1 y D2, por lo que es claramente inventivo. Finalmente, en cuanto a las reivindicaciones 30 a 37, relacionadas con el reactivo enlazante, el solicitante quisiera anotar que el conjugado de insulina y enlazante de fórmula (IV) no puede anticiparse de la combinación de D1 y D2 debido al separador L2*, el cual no se enseña ni sugiere en ninguno de los documentos citados y por lo tanto tiene nivel inventivo.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Por otro lado, el solicitante quisiera observar que el problema planteado por el examinador, a saber, "*¿cómo modificar el profarmaco divulgado en D1 para obtener un profarmaco de insulina de acción prolongada?*" no se ve resuelto por las enseñanzas de D2, como también lo afirma el examinador. El examinador argumenta, de manera errada, que el conector que tiene nitrógeno divulgado en D2 es el que le confiere a las formulaciones allí reclamadas un efecto de larga duración cuando nada en dicho documento enseña o sugiere que los enlazantes sean exclusivamente los responsables del efecto de larga duración. De hecho, el aparte relacionado con los antecedentes de la invención establece claramente que el enlazante debe tener una cinética de liberación adecuada que permita mantener la concentración en plasma de la enzima pero debe ser conjugado con el polímero para ser eficaz. De igual forma, la anterioridad D2 no enseña ni sugiere un conector de nitrógeno como el mostrado por el examinador en su oficio, ni mucho menos proporciona información que sustente la declaración del examinador en el sentido que la mera presencia del nitrógeno dirija o determine la velocidad de hidrolización del conector y, por ende, modifique de alguna manera la tasa de liberación del compuesto activo deseado.

En vista de lo anterior, el solicitante considera que las objeciones del examinador no tienen fundamento técnico en ninguna de las anterioridades citadas y que, por lo tanto, el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto es inventivo por sobre las enseñanzas de los documentos D1 y D2 citados.

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 39 reivindicaciones.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C. **20 FEB. 2014**
MCA/Chr
P2388
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

MATERIAL SAFETY DATA SHEET

40 kDa methoxy poly(ethylene glycol) maleimido-propionamide

1. Identification

Product Name : 40 kDa methoxy poly(ethylene glycol) maleimido-propionamide

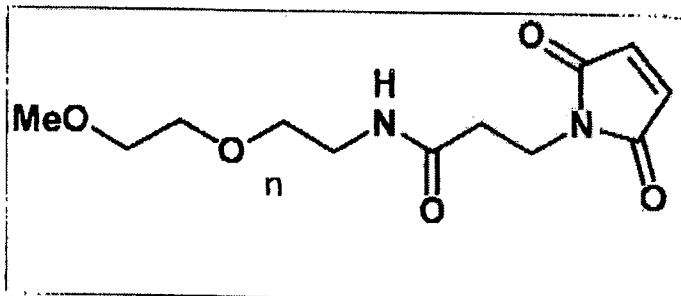
Synonyms : 40k mPEG-maleimide

Product No : 008-018

CAS No : Unknown

2. Composition

Structure :



Molecular Weight : 40000

Molecular Formula :

Purity (%) :

EE (%) n/a

3. Hazard Identification

Unknown. Assume Irritant

Caution! This product has not been fully tested.

4. First-Aid Measures

- Eyes :** Immediately flush with water for at least 15 minutes, if discomfort persists seek medical attention.
- Skin :** Wash with soap and water for 15 minutes. If exposure is severe or irritation develops seek medical attention.
- Inhalation :** Remove to fresh air, seek medical attention. If breathing is difficult give oxygen.
- Ingestion :** Wash out mouth with water, seek medical attention.
- Delayed effects :** None known.

5. Fire Fighting Measures

- Personal protection :** Wear breathing apparatus and protective clothing.
- Extinguishing media :** Water spray, carbon dioxide, dry chemical powder or appropriate foam.
- Special precautions :** Likely to emit toxic fumes under fire conditions. Take reasonable care to avoid contamination of watercourses and drains.

6. Accidental Release

Wear breathing apparatus and protective clothing; cordon off area (especially downwind). Avoid raising dust. Sweep up and place in closed containers for waste disposal. If one is available use an industrial vacuum cleaner equipped with a high efficiency particulate filter. Ventilate area and thoroughly wash spill site after material pick up is complete.

7. Handling and Storage

Storage Conditions : Store under an inert atmosphere at -20°C

- Avoid contact of this material with eyes, skin and clothing, avoid breathing dust.
- Use local exhaust ventilation.
- Use suitable respiratory protection such as an air hood.
- Wear chemical-resistant gloves
- Wear impervious overalls for operations which could result in skin contact

40

ChiroTech Technology Ltd, 321 Science Park
Milton Road, Cambridge, CB4 0WG, United Kingdom
Tel : +44 (0) 1223 728010 Fax : +44 (0) 1223 506701

ChiroTech

MATERIAL SAFETY DATA SHEET

40 kDa methoxy poly(ethylene glycol) maleimido-propionamide

8. Exposure Controls

No official exposure limits have been set for this compound.

9. Chemical and Physical Properties

Appearance : White solid

Melting Point : Unknown

Boiling Point : Unknown

10. Stability

Dangerous Reactions : None known

11. Toxicology

No data available

Compound should be treated as harmful as a minimum precaution. Safety measures should be taken appropriately.

12. Ecology

No specific data is available. Do not allow to enter drains, sewers or watercourses.

13. Disposal

Disposal should be in accordance with local, state or national legislation. Dispose of compound and container as hazardous waste. Incineration is recommended.

14. Transport

Proper Shipping Name : Non-hazardous for transportation

Primary Hazard :

Secondary Hazard :

UN No :

Packing Group :

15. Regulatory Information

Risk Phrases :

Safety Phrases :

S36/37/39, Wear suitable protective clothing, gloves and eye/face protection

S22, Do not breathe dust

S6, Keep under Argon

16. Other Information

Liability:

Information contained in this document is accurate to the knowledge of the publisher. Chirotech Technology Ltd. shall not be held liable for any damage resulting from handling or contact with this product.

Amendments to this issue of MSDS : None: original

Issue number: 1 Issue date: 2/14/2005

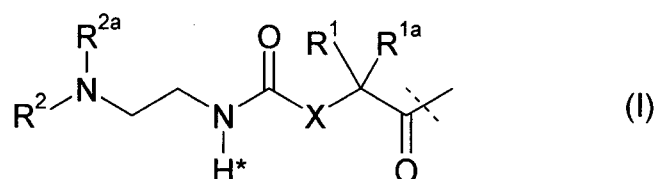
NUEVO CAPITULO REIVINDICATORIO

RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

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);

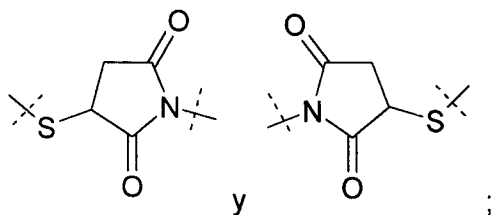
R^{1a}, R^{3a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, NH(R^{2b}), N(R^{2b})C(O)R⁴ y alquilo C₁₋₄;

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 L² es una cadena de C₁-20 alquilo, la cual es opcionalmente interrumpida por uno o más grupos independientemente seleccionados de -O-; y C(O)N(R^{3aa}); opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados de OH; y C(O)N(R^{3aa}R^{3aaa}); en donde R^{3aa}, R^{3aaa} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de H; y C₁₋₄ alquilo; y en donde

L2 esta unido a Z mediante un grupo terminal seleccionado de



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 donde los restos de cadenas principales tienen una fórmula de carbono cuaternario $C(A-Hyp)_4$,

donde cada A es seleccionado independientemente de la fórmula $-(CH_2)_{n1}(OCH_2-CH_2)_nX-$, en donde $n1$ es 1 o 2; n es un entero en el rango de 5 a 50; y

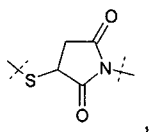
X es un grupo funcional químico que une de manera covalente A e Hyp, preferiblemente un enlace amida, en donde cada Hyp es seleccionado de los mismos restos dendríticos de Hyp o de diferentes restos dendríticos de Hyp;

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 el reticulador es una cadena molecular a base de PEG, que comprende al menos m unidades de etilen glicol, en donde m es un entero en el rango de 3 a 100; preferiblemente el resto de reticulación consiste de PEG, el cual esta conectado simétricamente mediante enlaces éster a dos separadores alfa,omega-alifáticos dicarboxilicos suministrados por restos de cadenas principales conectados a un resto dendrítico hiperramificado mediante enlaces amina permanentes; y

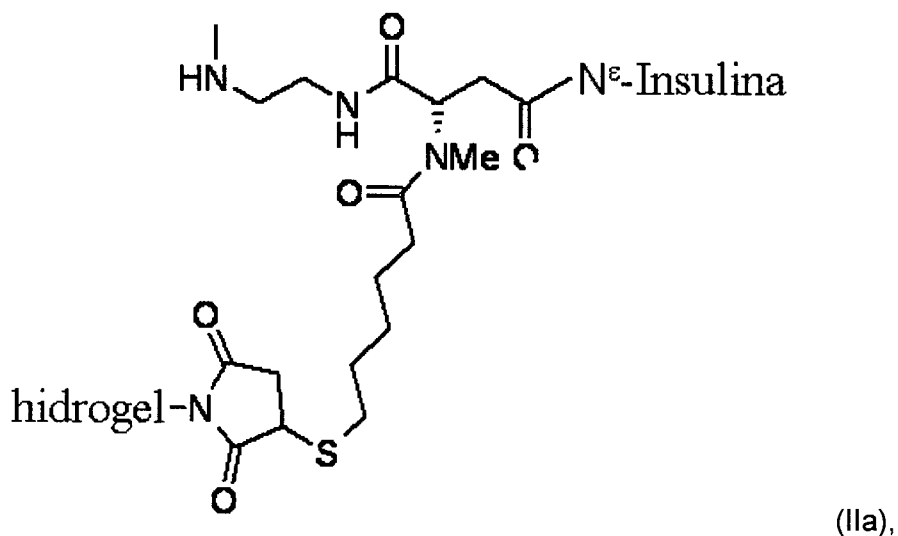
y en donde los restos de reticulación tienen un peso molecular en el intervalo de 0,5 kDa a 5 kDa.

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^{aA1} .
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



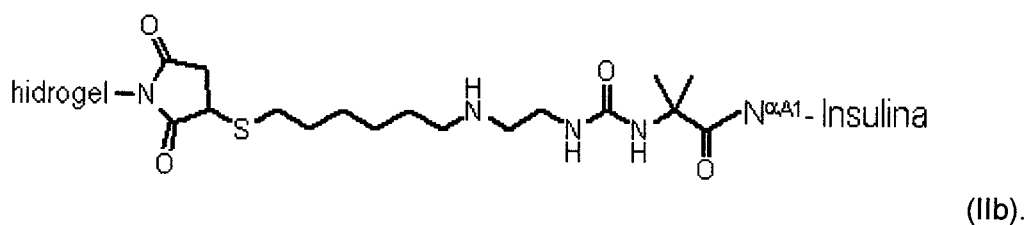
donde las líneas de trazos indican la unión a L^2 y Z, respectivamente.

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

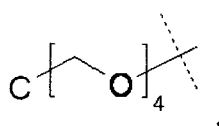


donde N^ε-Insulina se refiere a insulina conectada mediante una cadena lateral de lisina.

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

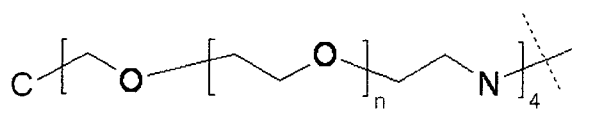


14. El profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 14, en el que los restos de cadenas principales comprenden un núcleo de ramificación de la siguiente fórmula:



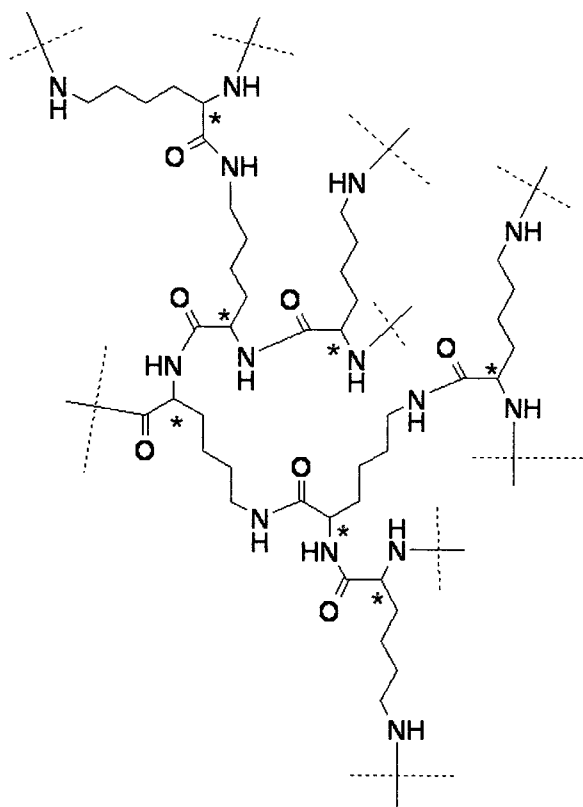
en la que la línea de trazos indica la unión al resto de cadena principal restante.

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:



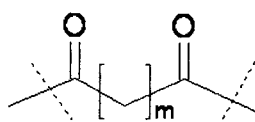
en la que n es un número entero de 5 a 50 y la línea de trazos indica la unión al resto de la molécula.

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:



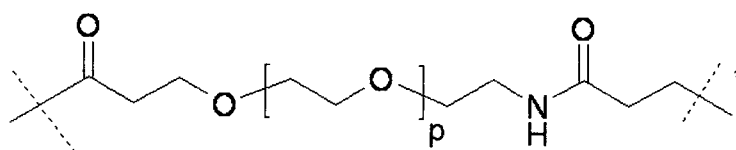
en la que las líneas de trazos indican la unión al resto de la molécula y los átomos de carbono marcados con asteriscos indican la configuración S.

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:

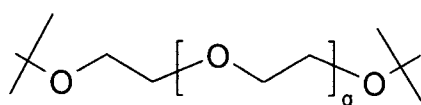


en la que la línea de trazos marcada con el asterisco indica el enlace entre el hidrogel y el N del grupo tiosuccinimida de la reivindicación 15;

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



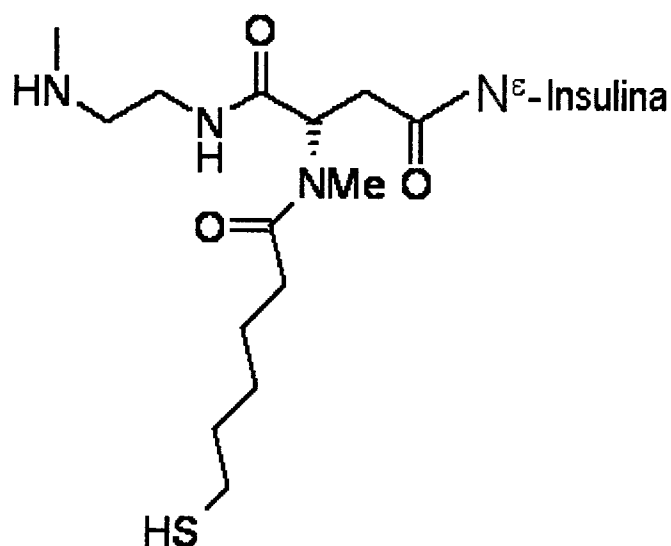
donde

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.

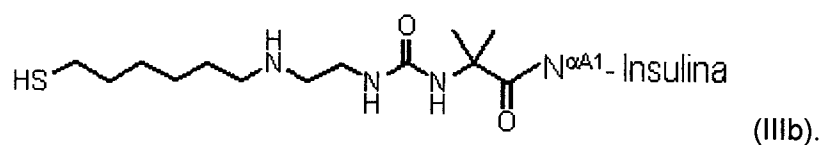
22. Un conjugado de insulina-conector de fórmula (IIIa)



(IIIa),

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

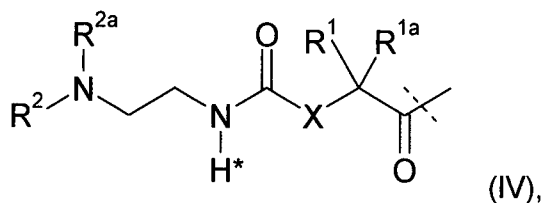
23. Un conjugado de insulina-conector de fórmula (IIIb)



(IIIb).

24. Una composición farmacéutica que comprende un profármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
25. Una composición farmacéutica según la reivindicación 24, en la que la composición farmacéutica es seca.
26. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 25, que es una composición de una sola dosis.
27. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, que es una composición de múltiples dosis.
28. Un kit de partes que comprende una aguja y un envase que contiene disolución para reconstitución y la composición seca según la reivindicación 25.
29. Un kit de partes según la reivindicación 28, 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.
30. 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;

R^1 , R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} ,

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 una cadena de C_{1-20} alquilo, la cual es opcionalmente interrumpida por uno o mas grupos seleccionados independientemente de $-O-$; y $C(O)N(R^{3aa})$; opsionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH; y $C(O)N(R^{3aa}R^{3aaa})$; y en donde R^{3aa} , R^{3aaa} son seleccionados independientemente del grupo que consiste de H; y C_{1-4} alquilo; conectado a L^* y que comprende un grupo funcional cuyo propósito es la conjugación a un hidrogel biodegradable reactivo.

31. El reactivo de insulina-conector según la reivindicación 30, en el que en la fórmula (IV) X es $N(R^3)$.

32. El reactivo de insulina-conector según la reivindicación 31, en el que en la fórmula (IV) X es $C(R^3R^{3a})$ y R^{3a} es $N(R^{2b})C(O)R^4$.

33. El reactivo de insulina-conector según la reivindicación 31, en el que X es $C(R^3R^{3a})$ y R^{3a} se reemplaza con L^{2*} .

34. El reactivo de insulina-conector según la reivindicación 31, en el que X es $C(R^3R^{3a})$, R^{3a} es $N(R^{2b})-L^{2*}$.

35. El reactivo de insulina-conector según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 34, en el que L^* no se sustituye adicionalmente.

36. El reactivo de insulina-conector según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 35, en el que L^{2*} comprende un grupo tiol.

37. El reactivo de insulina-conector según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 35, en el que L^{2*} comprende un grupo maleimida.

38. Un procedimiento para preparar un profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, 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 30 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 tiol de 34 Da a 500 Da a temperaturas entre temperatura ambiente y 4°C en una disolución acuosa tamponada de pH 2-5.

39. Un procedimiento para preparar un profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, 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 31 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.