

P-11996

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2016/0000531**
Solicitud de patente a nombre de **HANMI PHARM. CO., LTD.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad HANMI PHARM. CO., LTD., domiciliada en República de Corea, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **14771** notificado electrónicamente el 13 de octubre de 2017, relacionado con concepto técnico de fondo, atentamente me permito informar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se realizan las siguientes modificaciones:

1. Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de dieciséis (16) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 No se incluyen las antiguas reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 17, 19 y 22.
- 1.2 Se modificó el preámbulo de la antigua reivindicación 8.
- 1.3 Se eliminaron algunas de las expresiones consideradas como resultados a alcanzar.
- 1.4 Se modificó el preámbulo de las antiguas reivindicaciones 9 a 14.
- 1.5 Se modificó la antigua reivindicación 16.
- 1.6 Se eliminaron los términos considerados como imprecisos.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, novedad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 de 2016.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Claridad de la solicitud

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

3.1 Como primera medida se informa que se incluyen las nuevas reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 17, 19 y 22. De este modo, las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones han sido subsanadas.

Adicionalmente, se informa que se incluyó la nueva reivindicación 6, con base en las características técnicas divulgadas en la antigua reivindicación 5.

3.2 Además, se informa que se modificó el preámbulo de la antigua reivindicación 8, específicamente se reemplazó la expresión “*un transformante que comprende*” por la expresión “*una célula hospedante transformada con*”.

3.3 Se aclara que se eliminaron algunas de las expresiones consideradas como resultados a alcanzar, las cuales se incluían en las antiguas reivindicaciones 9 a 14.

3.4 Adicionalmente, se informa que se modificó el preámbulo de las antiguas reivindicaciones 9 a 14, es así como se reemplazó la expresión “*insulina de acción prolongada*” con “*el conjugado*”.

3.5 También, se informa que en la antigua reivindicación 16 se especificó el análogo de insulina incorporando el contenido técnico de la antigua reivindicación 4; el ligando se restringió para ser seleccionado del grupo que consiste en “*seleccionado del grupo que consiste en polietilen glicol, polipropilen glicol, copolímero de etilen glicol-propilen*”.

glicol, poliol polioxietilado, alcoholes de polivinilo, polisacáridos, dextrano, éter de polivinilo, polímeros biodegradables, polímeros lipídicos, quitinas, ácido hialurónico, oligonucleótidos, y una combinación de los mismos"; y F, es decir, un material capaz de aumentar la vida media *in vivo* de un análogo de insulina, se especificó en un "*material de unión a FcRn*".

En relación con las antiguas reivindicaciones 16, 17 y 19, el Examinador ha indicado que en los ejemplos únicamente se evidencian conjugados que comprenden análogos de insulina que incluyen cadenas A y B esquematizadas en la Tabla 1, con las secuencias SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 unidos a materiales biocompatibles como Polietilenglicol (PEG) o fragmentos Fc de inmunoglobulinas sin ningún ligador (énfasis añadido). Sin embargo, como se describe en el Ejemplo 8, el conjugado preparado del ejemplo se compone del análogo de insulina unido a una región Fc de inmunoglobulina a través de polietilenglicol (PEG), es decir, un ligador.

Con base en los ejemplos de la presente invención, el ligador se especificó a los tipos del ligador no peptídico, que puede ser generalizado por el experto en la técnica a partir de PEG. Además, se especificó F para un "*material de unión a FcRn*" porque la inmunoglobulina Fc, que es un material de unión a FcRn representativo, se ha usado en el ejemplo.

- 3.6 En cuanto a los términos "*un ligando*", "*un material que incrementa la vida media de la insulina*", "*un péptido*", "*ácido graso*", "*sacárido*", "*polímero*", "*compuesto de bajo peso molecular*" y "*nucleótido*", incluidos en la antigua reivindicación 16 y considerados como imprecisos, se informa que:
- Los términos "*un material que incrementa la vida media de la insulina*", "*un péptido*", "*ácido graso*", "*sacárido*", "*polímero*", "*compuesto de bajo peso molecular*" y "*nucleótido*" no son incluidos en la antigua reivindicación 16 (nueva reivindicación 13).
 - El término "*un ligando*" se definió como se indicó en el ítem 3.5 de este memorial.
- 3.7 Su Despacho ha indicado que las antiguas reivindicaciones 6 y 7 no son claras ya que se refieren a un polinucleótido o a un vector que no se definen estructuralmente; ante lo cual, mi mandante manifiesta su completo desacuerdo e indica que una persona experta en la técnica sería fácilmente capaz de identificar el polinucleótido y el vector divulgados a la luz de las enseñanzas encontradas en la descripción y su propio conocimiento. Es decir, dicha persona llegaría a un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos específica fácilmente a la luz del código genético ampliamente conocido, y reconocería

posibles vectores de expresión útiles para una invención como ésta sin dificultad.

- 3.8 En respuesta a la objeción del Examinador a la antigua reivindicación 15 por carecer de claridad, manifestamos que, dado que los constituyentes del conjugado son clara y suficientemente divulgados, el experto en la técnica puede ajustar fácilmente las condiciones de reacción apropiadas para obtener el conjugado divulgado.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye dieciséis (16) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Novedad y Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las antiguas reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 8 a la luz de los documentos US20130150291 (D1), US20120184488 (D2) y “*Alanine Scanning Mutagenesis of Insulin*” (D3), y la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 5 y 9 a 22 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos D1, D3 y KR20110134210 (D4).

En este sentido, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está “*comprendida*” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes.

Así, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el “*conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial*” como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica, específicamente en los documentos D1 a D4, de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

En cuanto al nivel inventivo, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que “*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando las anteriores definiciones y teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, es deseo del Solicitante presentar argumentos que demuestran la novedad y nivel inventivo de la presente solicitud. Es así como el Solicitante manifiesta que:

Novedad

Dado que las antiguas reivindicaciones 1 a 4 no son incluidas en el nuevo capítulo reivindicatorio y la antigua reivindicación 5, que no fue objetada, ha sido modificada para que sea independiente, la objeción a la novedad ha sido subsanada.

Nivel Inventivo

- Antigua reivindicación 5

La nueva reivindicación 1 (antigua reivindicación 5) reclama:

“Un análogo de insulina, el cual incluye la cadena A de la SEQ ID NO: 37 representada por la Fórmula 1, mostrada a continuación, y la cadena B de la SEQ ID NO: 38 representada por la Fórmula 2, mostrada a continuación:

[Fórmula 1]

Xaa1-Xaa2-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Xaa3-Gln-Leu-Glu-Asn-Xaa4-Cys-Asn (SEQ ID NO: 37)

[Fórmula 2]

Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Xaa5-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr (SEQ ID NO: 38)

*en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, **Xaa3 es ácido glutámico o asparagina** y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina” (énfasis añadido)*

Como se muestra, el análogo de insulina de la nueva reivindicación 1 se caracteriza porque Xaa3 (posición A14) es ácido glutámico (E) o asparagina (N).

Dicho análogo de insulina **no** se describe, enseña o sugiere en ninguno de los documentos D1 a D4, y, por lo tanto, la nueva reivindicación 1 es novedosa e inventiva en relación con los documentos citados.

- Antiguas reivindicaciones 9 a 22

Las antigua reivindicaciones 9 y 16 han sido modificadas al especificar el análogo de insulina de acuerdo con la antigua reivindicación 4. De manera representativa, la antigua reivindicación 9 (nueva reivindicación 5) se modificó de la siguiente manera:

*“Un conjugado, caracterizado porque se une un material biocompatible capaz de prolongar la vida media a un análogo de insulina; en donde
el análogo de insulina incluye la cadena A de la SEQ ID NO: 37 representada por la Fórmula 1, mostrada a continuación, y la cadena B de la SEQ ID NO: 38 representada por la Fórmula 2, mostrada a continuación...”*

[Fórmula 1]

Xaa1-Xaa2-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Xaa3-Gln-Leu-Glu-Asn-Xaa4-Cys-Asn (SEQ ID NO: 37)

en donde:

Xaa1 es glicina o alanina,

Xaa2 es isoleucina o alanina,

Xaa3 es tirosina, ácido glutámico o asparagina, y

Xaa4 es tirosina o alanina; y

[Fórmula 2]

Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Xaa5-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr (SEQ ID NO: 38)

en donde:

Xaa5 es glicina o alanina,

Xaa6 es glicina o alanina,

Xaa7 es fenilalanina o alanina, y

Xaa8 es fenilalanina o alanina” (énfasis añadido)

El conjugado según las antiguas reivindicaciones 9 y 16 (nuevas reivindicaciones 5 y 13) **no** se describe, enseña o sugiere en ninguno de los documentos D1 a D4, y, por lo tanto, no pueden concebirse fácilmente a partir de la combinación de D1 y D3, o D2 y D4.

Además, con respecto a la estructura del conjugado, el Examinador ha citado D4, que es para un conjugado de PEG-Insulina-PEG-Fc. En la acción oficial que se contesta, el

Examinador ha indicado que D4 menciona que los conjugados revelados exhiben una mayor eficacia *in vitro* representada en una afinidad de unión al receptor de insulina reducida en contraste con los péptidos de insulina sin conjugación (Página 14, Párrafo [0083]).

Sin embargo, D4 simplemente revela que la eficacia reductora de la glucosa del “conjugado PEG-Insulina-PEG-Fc” fue superior a la del “conjugado Insulina-PEG-Fc” (Página 14 de D4), y **no** describe que el “conjugado Insulina-PEG-Fc” muestra una afinidad de unión al receptor de insulina reducida en comparación con la insulina misma.

En el ejemplo de la solicitud, se ha confirmado que el representante “análogo de insulina - conjugado PEG-Fc” exhibe una afinidad de unión al receptor de insulina reducida y una vida media *in vivo* aumentada, y un título *in vitro* notablemente reducido, en comparación con la insulina nativa - conjugado de inmunoglobulina Fc (Tablas 4 y 5, y Figura 6 de la descripción).

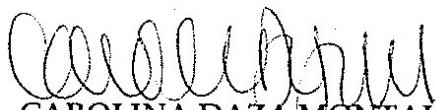
Tal efecto técnico no puede predecirse fácilmente a partir de la divulgación de D4, o en combinación con cualquiera de los documentos D1 a D3. Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones 5 y 13 son novedosas e inventivas en relación con los documentos citados por el Examinador.

De esta manera, es claro que las nuevas reivindicaciones 1 a 16 cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo, tal como se define en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: “*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*”, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por dieciséis (16) reivindicaciones.
- Comprobante de pago de tasa correspondiente a nuevo examen de patentabilidad.

5

REIVINDICACIONES

1. Un análogo de insulina, el cual incluye la cadena A de la SEQ ID NO: 37 representada por la Fórmula 1, mostrada a continuación, y la cadena B de la SEQ ID NO: 38 representada por la Fórmula 2, mostrada a continuación:

10

[Fórmula 1]

Xaa1-Xaa2-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Xaa3-Gln-Leu-Glu-Asn-Xaa4-Cys-Asn (SEQ ID NO: 37)

[Fórmula 2]

15

Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Xaa5-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr (SEQ ID NO: 38)
en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es ácido glutámico o asparagina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina.

20

2. Un polinucleótido que codifica el análogo de insulina según la reivindicación 1.

3. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de la reivindicación 2.

25

4. Una célula hospedante transformada con el vector de expresión de la reivindicación 3.

30

5. Un conjugado, caracterizado porque se une un material biocompatible capaz de prolongar la vida media a un análogo de insulina; en donde el análogo de insulina incluye la cadena A de la SEQ ID NO: 37 representada por la Fórmula 1, mostrada a continuación, y la cadena B de la SEQ ID NO: 38 representada por la Fórmula 2, mostrada a continuación (con la condición de que el péptido en el que la cadena A coincide con la SEQ ID NO: 39 mientras que la cadena B también coincide con la SEQ ID NO: 40 está excluido); y

35

el material biocompatible es seleccionado del grupo que consiste en polietilén glicol, ácido graso, colesterol, albúmina y un fragmento de la misma, un

material de unión a albúmina, un polímero de unidades de repetición de una secuencia de aminoácido particular, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un material de unión a FcRn, tejido conectivo *in vivo* o un derivado del mismo, un nucleótido, fibronectina, transferrina, sacárido y un polímero:

5 [Fórmula 1]

Xaa1-Xaa2-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Xaa3-Gln-Leu-Glu-Asn-Xaa4-Cys-Asn (SEQ ID NO: 37)

en donde:

Xaa1 es glicina o alanina,

10 Xaa2 es isoleucina o alanina,

Xaa3 es tirosina, ácido glutámico o asparagina, y

Xaa4 es tirosina o alanina; y

[Fórmula 2]

15 Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Xaa5-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr (SEQ ID NO: 38)

en donde:

Xaa5 es glicina o alanina,

Xaa6 es glicina o alanina,

20 Xaa7 es fenilalanina o alanina, y

Xaa8 es fenilalanina o alanina.

6. El conjugado de la reivindicación 5, caracterizado porque el análogo de insulina comprende:

25 (i) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es alanina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina, y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;

30 (ii) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es alanina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;

35 (iii) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es ácido glutámico o asparagina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;

(iv) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina, y Xaa4 es alanina; y la cadena B, en

- donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;
- (v) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es alanina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;
- (vi) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es alanina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;
- (vii) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es alanina y Xaa8 es fenilalanina; o
- (viii) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es alanina.
7. El conjugado de la reivindicación 5, caracterizada porque el análogo de insulina y el material biocompatible están unidos el uno al otro mediante un enlace peptídico.
8. El conjugado de la reivindicación 5, caracterizada porque el análogo de insulina y el material biocompatible están unidos mediante un ligando seleccionado del grupo que consiste en polietilen glicol, ácido graso, sacárido, un polímero, un compuesto de bajo peso molecular, un nucleótido y una combinación de los mismos.
9. El conjugado de la reivindicación 5 caracterizada porque el análogo de insulina y el material biocompatible están unidos mediante un ligando interpuesto entre ellos, y el material biocompatible es un material de unión a FcRn, en donde el ligando es un ligando peptídico, o un ligando no peptídico seleccionado del grupo que consiste en polietilen glicol, polipropilen glicol, un copolímero de etilen glicol-propilen glicol, poliol polioxietilado, alcohol de polivinilo, polisacárido, dextrano, éter de polivinilo, un polímero biodegradable, un polímero lipídico, quitinas, ácido hialurónico, y una combinación de los mismos.

10. El conjugado de la reivindicación 9, caracterizado porque el material de unión a FcRn es un polipéptido que comprende una región de Fc de inmunoglobulina.
- 5
11. El conjugado de la reivindicación 9, en donde cada extremo del ligando no peptídico está unido respectivamente a un grupo amino o un grupo tiol del material biocompatible y del análogo de insulina.
- 10 12. Un método para preparar el conjugado de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende:
- a) proporcionar (i) un análogo de insulina, y (ii) un material biocompatible seleccionado del grupo que consiste en polietilen glicol, ácido graso, colesterol, albúmina y un fragmento de la misma, un material de unión a
- 15 albúmina, un polímero de unidades de repetición de una secuencia de aminoácidos particular, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un material de unión a FcRn, tejido conectivo *in vivo* o un derivado del mismo, un nucleótido, fibronectina, transferrina, sacárido, y un polímero, respectivamente; y
- 20 b) unir el análogo de insulina a un material biocompatible;
- en donde el análogo de insulina incluye la cadena A de la SEQ ID NO: 37 representada por la Fórmula 1, mostrada a continuación, y la cadena B de la SEQ ID NO: 38 representada por la Fórmula 2, mostrada a continuación (con la condición de que el péptido en el que la cadena A coincide con la SEQ ID
- 25 NO: 39 mientras que la cadena B también coincide con la SEQ ID NO: 40 está excluido);
- [Fórmula 1]
- Xaa1-Xaa2-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Xaa3-Gln-Leu-Glu-Asn-Xaa4-Cys-Asn (SEQ ID NO: 37)
- 30 en donde:
- Xaa1 es glicina o alanina,
- Xaa2 es isoleucina o alanina,
- Xaa3 es tirosina, ácido glutámico o asparagina, y
- Xaa4 es tirosina o alanina; y
- 35
- [Fórmula 2]
- Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Xaa5-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr (SEQ ID NO: 38)

en donde:

Xaa5 es glicina o alanina,

Xaa6 es glicina o alanina,

Xaa7 es fenilalanina o alanina, y

5 Xaa8 es fenilalanina o alanina.

13. Un conjugado de la Fórmula Química 1 presentada a continuación:

[Fórmula Química 1]

X-L-F;

10 en donde X es el análogo de insulina que incluye la cadena A de la SEQ ID NO: 37 representada por la Fórmula 1, mostrada a continuación, y la cadena B de la SEQ ID NO: 38 representada por la Fórmula 2, mostrada a continuación (con la condición de que el péptido en el que la cadena A coincide con la SEQ ID NO: 39 mientras que la cadena B también coincide con la SEQ ID NO: 40 está excluido),

15 L es un ligando seleccionado del grupo que consiste en polietilen glicol, polipropilen glicol, copolímero de etilen glicol-propilen glicol, poliol polioxietilado, alcoholes de polivinilo, polisacáridos, dextrano, éter de polivinilo, polímeros biodegradables, polímeros lipídicos, quitinas, ácido hialurónico, oligonucleótidos, y una combinación de los mismos, y

20 F es un material capaz de aumentar la vida media *in vivo* de un análogo de insulina, en donde el material es un material de unión a FcRn;

[Fórmula 1]

25 Xaa1-Xaa2-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Xaa3-Gln-Leu-Glu-Asn-Xaa4-Cys-Asn (SEQ ID NO: 37)

en donde:

Xaa1 es glicina o alanina,

Xaa2 es isoleucina o alanina,

Xaa3 es tirosina, ácido glutámico o asparagina, y

30 Xaa4 es tirosina o alanina; y

[Fórmula 2]

35 Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Xaa5-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr (SEQ ID NO: 38)
en donde:

Xaa5 es glicina o alanina,

Xaa6 es glicina o alanina,

Xaa7 es fenilalanina o alanina, y

Xaa8 es fenilalanina o alanina.

- 5 **14.** El conjugado de la reivindicación 13, caracterizado porque X y F están unidos a través de L mediante un enlace químico covalente, un enlace químico no covalente, o una combinación de los mismos.
- 15.** El conjugado de la reivindicación 13, caracterizado porque F es una región Fc de IgG.
- 10 **16.** Una formulación de insulina de acción prolongada con una duración y una estabilidad *in vivo* mejoradas, que comprende el conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2016/0000531

Recibo: 18-1382

Fecha: 11/01/2018

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 143898

CUS: 306857316

Patente PCT

UN ANÁLOGO DE INSULINA QUE TIENE AFINIDAD DE UNIÓN REDUCIDA AL RECEPTOR DE INSULINA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400