

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, obrando como apoderada de la sociedad **HANMI PHARM. CO., LTD**, domiciliada en Hwaseong-si, Gyeonggi-do, República de Corea, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **1320** notificado mediante notificación electrónica el 12 de febrero de 2018, relacionado con el cero concepto técnico de fondo, y teniendo en cuenta la solicitud presentada el 4 de mayo de 2018, mediante la cual se solicitó una prórroga para dar respuesta al referido oficio, me permito manifestar que:

**1. Modificación al capítulo reivindicatorio**

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, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 12 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Como primera medida, se desea señalar que el nuevo pliego reivindicatorio no contiene las antiguas reivindicaciones 1 a 4, dirigidas respectivamente a un análogo de insulina, un polipéptido que codifica dicho análogo de insulina, un vector de expresión que contiene dicho polipéptido y una célula hospedante transformada con dicho vector.
- 1.2** De este modo, las nuevas reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 11 se encuentran dirigidas a un conjugado definido basándose en las características técnicas de las antiguas reivindicaciones 5 a 11, y 13 a 15.

- 
- 1.3** La nueva reivindicación 8 se encuentra dirigida a un método para preparar dicho conjugado, el cual se encuentra definido basándose en las características técnicas de la antigua reivindicación 12.
- 1.4** Por su parte, la nueva reivindicación 12 se encuentra dirigida a una formulación que comprende el conjugado de la invención, la cual se encuentra definido basándose en las características técnicas de la antigua reivindicación 16.
- 1.5** Asimismo, las nuevas reivindicaciones 1, 8 y 9 no contienen la limitación negativa según la cual 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.
- 1.6** Igualmente, el material biocompatible que comprende el conjugado y el método de la invención definidos en las nuevas reivindicaciones 1 y 8 ha sido limitado a un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o un material de unión a FcRn.
- 1.7** Además, los sustituyentes de la Formula 1 que comprende el conjugado y el método de la invención definidos en las nuevas reivindicaciones 1, 8 y 9 se encuentran limitados a los amino ácidos definidos en los literales (iii), (vii) y (viii) de la antigua reivindicación 5.
- 1.8** Por otra parte, en esta oportunidad se incluye una nueva reivindicación 2 dependiente que hace referencia a una modalidad preferente del conjugado de la invención, en donde la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es ácido glutámico o asparagina, y Xaa4 es tirosina; y en Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina, y Xaa8 es fenilalanina. El soporte para dicha característica técnica puede consultarse por lo menos en la antigua reivindicación 1.
- 1.9** Así mismo, el preámbulo de la nueva reivindicación 12 ha sido modificado de forma que no contiene expresiones que hagan referencia a los resultados alcanzados por la formulación de insulina prolongada que comprende el conjugado de la invención.
- 1.10** Finalmente, de conformidad con las modificaciones aquí descritas, se corrige la numeración y dependencia de las reivindicaciones restante.

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 planteadas por el examinador en su concepto técnico.

---

## 2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número menor de cláusulas que el estudiado anteriormente y es en esencia una limitación al anterior pliego reivindicatorio.

Por otra parte, considerando que el término del estudio de patentabilidad a la fecha es superior a 18 meses contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención, no se realiza pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad junto con el presente memorial, según lo establecido en la Resolución 3719 del 2016.

## 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. No obstante, a continuación, se procede a dar respuesta a cada una de las objeciones realizadas por el examinador en su informe técnico.

- 3.1** Con respecto a la objeción del examinador en cuanto a que las reivindicaciones 2 y 3 no son claras, ya que no se define un polinucleótido o a un vector estructuralmente, se desea hacer notar que el nuevo pliego reivindicatorio no contiene dichas reivindicaciones, por lo que no da lugar a la objeción.
- 3.2** En relación a la objeción del examinador en cuanto a que la reivindicación 4 no es clara, ya que la célula hospedante no es referida en términos de una línea celular, se desea hacer notar que el nuevo pliego reivindicatorio no contiene dicha reivindicación, por lo que no da lugar a la objeción.
- 3.3** En respuesta a la objeción del examinador en cuanto a que las reivindicaciones 5, 12 y 13 no son claras, ya que se refieren a un conjugado que comprende un análogo de insulina o a un método para prepararlo, pero incluyen la expresión: *“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 (...)”* cuya redacción no es clara, se desea hacer notar que el nuevo pliego reivindicatorio no contiene dicha expresión, por lo que no da lugar a la objeción.

**3.4** En respuesta a la objeción del examinador en cuanto a que “*las reivindicaciones 5 y 6 no son concisas (...) ya que se define el análogo de insulina por una formula estructural con seis posiciones variables de tipo X con hasta tres aminoácidos posibles sustituyentes, sin embargo, en los ejemplos divulgados únicamente se evalúan conjugados de análogos de insulina que comprenden las 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 (Pág. 31-36 de radicado NC2016/0000531 del 01 de agosto de 2016)*”, se desea hacer notar que el nuevo pliego reivindicatorio no contiene la antigua reivindicación 6 y que los análogos de insulina incluidos en la nueva reivindicación 1, correspondiente a la antigua reivindicación 5, han sido limitados a **4 análogos de insulina**, como se muestra a continuación:

“1. 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;

y

el material biocompatible es un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, o un material de unión a FcRn:  
[Fórmula 1]

Xaa1-Xaa2-Val-Gln-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:

- (i) 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;
- (ii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es alanina y Xaa8 es fenilalanina; o
- (iii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es alanina.”

Adicionalmente, con respecto a la afirmación de que “*en los ejemplos divulgados únicamente se evalúan conjugados de análogos de insulina que comprenden las 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*”, el solicitante desea hacer notar que el péptido con secuencia de aminoácidos seleccionado de entre SEQ ID NOs: 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, and 36 corresponde a un péptido de pro-insulina, el cual madura para convertirse en una insulina madura que contiene una cadena A y una cadena B, por medio del

---

tratamiento con tripsina y carboxipeptidasa B y procesos de purificación posteriores, tal como aparece divulgado en la descripción de la solicitud (véanse los Ejemplos 1 a 7 y la Figura 3).

Como tal, la insulina madura incluye como constituyentes esenciales a las cadenas A y B, las cuales se describen en las fórmulas 1 y 2 de las reivindicaciones 5 y 6. Los análogos de insulina de la reivindicación 5 modificada corresponden a los análogos de insulina que puede producirse a partir de SEQ ID NOs: 30, 32, 34 y 36. Por lo tanto, es evidente que la reivindicación 5 modificada se encuentra totalmente soportada por la descripción de la solicitud. En vista de los argumentos aquí presentados, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

- 3.5** En relación a la objeción del examinador indicando que *“la reivindicación 16 no es clara ya que se refiere a una formulación que se caracteriza por la expresión: “de acción prolongada con una duración y una estabilidad in vivo mejoradas” que se interpreta como un resultado a alcanzar y no define la formulación reivindicada ya que incluiría cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin”*, se desea hacer notar que el nuevo pliego reivindicatorio no contiene dicha expresión, por lo que no da lugar a la objeción.
- 3.6** En cuanto a la objeción del examinador indicando que *“la reivindicación 12 no es clara ya que se refiere a un método para preparar un conjugado de análogo de insulina cuyos pasos no describen las condiciones específicas en las que se realiza la formación de dichos análogos de insulina,”* se desea señalar que los constituyentes del conjugado de la invención, así como los pasos necesarios para llevar a cabo dicho conjugado, se encuentran suficientemente provistos en el método de la invención reclamado en el nuevo pliego reivindicatorio, de forma tal que una persona del oficio normalmente versada en la producción de conjugados pueda reproducir la invención sin necesidad realizar una experimentación adicional. Las demás condiciones técnicas, tales como los solventes, temperaturas y mecanismos mediante los cuales se unen dichos análogos al material biocompatible, pueden ser definidas por la persona del oficio normalmente versada en la materia a partir de sus conocimientos del arte y de las características técnicas esenciales del conjugado, tale como su secuencia de amino ácidos. Por lo tanto, se desea hacer notar que la sugerencia del examinador de limitar dichas características a determinadas condiciones técnicas limitaría injustificadamente la protección solicitada para la invención de la presente solicitud.
- 3.7** Con respecto a la objeción la objeción del examinador indicando que *“la reivindicación 14 no se encuentra sustentada en la descripción ya que se refiere a un conjugado*

---

*que no se define estructuralmente, sino mediante una formula química “X-L-F” (...), sin embargo, 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 de tipo “L” y mediante enlaces covalentes”, es relevante destacar que, si bien el solicitante no concuerda con la opinión del examinador sobre este respecto, y solo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, en la reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio se especifica el análogo de insulina X.*

Adicionalmente, por los comentarios de la Acción Oficial, pareciera que el examinador entiende que el conjugado del Ejemplo corresponde a un análogo de insulina unido a un material biocompatible (PEG o Fc) **sin ningún enlazador**. Sin embargo, como se describe en el Ejemplo 8, el conjugado del ejemplo comprende un análogo de insulina unido a una región Fc de inmunoglobulina, la cual corresponde a un material biocompatible. Dicha unión ocurre **a través de polietilenglicol (PEG), es decir, a través de un enlazador**. Como tal, PEG fue usado en los ejemplos de la solicitud para unir el análogo de insulina a una región Fc (material biocompatible). Por lo tanto, consideramos que la materia objeto de la reivindicación 14 puede ser generalizada por una persona del oficio normalmente versada en el uso de PEG, el cual se usó como un enlazador en los ejemplos de la solicitud,

En vista de las aclaraciones aquí presentadas y de los aclaraciones ofrecidos con respecto a cada una de las objeciones del examinador, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio que incluye 12 reivindicaciones se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

#### 4. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las antiguas reivindicaciones 1 a 4, y 13 a 16 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento CO 15227010 (D5). Por el contrario, el examinador no presenta objeciones en cuanto a la novedad de las antiguas reivindicaciones 5 a 12.

Teniendo en cuenta que el nuevo pliego reivindicatorio no contiene a las antiguas reivindicaciones 1 a 4, y que las antiguas reivindicaciones 13 a 16 han sido modificadas de forma tal que ahora incluyen las características técnicas de las antiguas reivindicaciones 5 y 6, reconocidas como novedosas por el examinador, es posible determinar que los

---

conjugados y el método de producción de los mismos, según se encuentran reclamados en las nuevas reivindicaciones 1 a 12, cumplen con el requisito de novedad establecido en el Artículo 16 la Decisión 486/000.

## 5. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 5 a 12 a la luz de la combinación de las enseñanzas técnicas descritas en el documento US20130150291 (D1) y Kristensen et al. (D3), o la combinación de las enseñanzas técnicas descritas en el documento US20130150291 (D1) y Chu et al. (D6) .

A este respecto, se resalta 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 la anterior definición, se desean reiterar los argumentos previamente presentados en el expediente de la solicitud, y, de manera adicional, presentar los siguientes argumentos que demuestran el nivel inventivo de la invención descrita en las nuevas reivindicaciones 1 a 12.

A este respecto, se desea señalar como primera medida que las nuevas reivindicaciones 1 y 8, tal como han sido modificadas en el nuevo pliego reivindicatorio, especifican que el material biocompatible comprendido por el conjugado de la invención se selecciona de entre *"un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o material de unión a FcRn"*, lo cual corresponde a una generalización razonable a partir de la región Fc de inmunoglobulina utilizada en los ejemplos de la solicitud. Además, los análogos de insulina de los conjugados reclamados han sido limitados a **4 análogos de insulina**, como se comentó anteriormente.

En su concepto técnico, el Examinador citó a D1 como el arte previo más cercano a la invención de la reivindicación 5, argumentado que dicho documento divulga **una**

---

**proteína de fusión** que incluye un análogo de insulina con cadenas A y B. Además, el Examinador señala que, en comparación con la presente invención, el documento D1 no describe las sustituciones específicas de las cadenas A y B de insulina, pero objeta que tales diferencias se describen en los documentos D3 o D6.

Al respecto, se desea señalar que, si bien es cierto que los conjugados y el método de producción de los mismos reclamados por la presente solicitud se caracterizan porque incluyen como material biocompatible a "*un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o un material de unión a FcRn*", el documento D1 solo divulga como materiales biocompatibles a péptidos de tipo elastina, ácidos grasos y material de unión a albúmina. Además, dicha deficiencia no puede ser suplida por los documentos D2 y D3, puesto que tales documentos no describen ni sugieren como un material biocompatible a "*un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o material de unión a FcRn*".

Por lo tanto, se hace evidente que la persona del oficio normalmente versada en la materia no podría concebir fácilmente o de manera obvia a la materia inventiva de la presente a partir de la combinación de D1 y D3, o bien de D1 y D6.

Adicionalmente, se hace notar que dicha diferencia le confiere un efecto técnico inesperado al conjugado de la presente solicitud. En particular, en los ejemplos de la presente solicitud se ha confirmado que la modalidad de la invención representada por el "*análogo de insulina - PEG – conjugado a Fc de inmunoglobulina*" presenta una afinidad de unión al receptor de insulina reducida y una vida media *in vivo* aumentada, así como un título *in vitro* notablemente reducido, en comparación con la insulina nativa conjugada a Fc de inmunoglobulina (véanse las tablas 4 y 5, y la figura 6 de la descripción). Concretamente, en los ejemplos de la solicitud, las actividades biológicas *in vitro* y/o *in vivo* del conjugado que incluye a los análogos 6 a 9 han sido probadas de manera extensiva.

Así, es posible determinar que la invención descrita en las nuevas reivindicaciones 1 a 12 es inventiva de conformidad con los lineamientos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486/00.

## **6. Conclusiones**

Considerando los argumentos indicados anteriormente, es claro que la invención descrita en las nuevas reivindicaciones 1 a 12 cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo, tal como se define en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486/00 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio. Así, respetuosamente se solicita que se

---

reconozca la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial, y, por lo tanto, la Superintendencia de Industria y Comercio conceda el privilegio de patente para la invención titulada “*CONJUGADO DE ANÁLOGO DE INSULINA QUE TIENE AFINIDAD DE UNIÓN REDUCIDA AL RECEPTOR DE INSULINA Y EL MÉTODO DEL MISMO*” a nombre de HANMI PHARM. CO., LTD.

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.

## 7. Anexos

### 7.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye 12 reivindicaciones.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

[notificaciones@clarkemodet.com.co](mailto:notificaciones@clarkemodet.com.co)

---

[www.clarkemodet.com](http://www.clarkemodet.com)

ESPAÑA · PORTUGAL · ARGENTINA · BRASIL · CHILE · COLOMBIA · MÉXICO · PERÚ · URUGUAY · VENEZUELA

**REIVINDICACIONES**

1. Un conjugado, caracterizado porque se une un material biocompatible capaz de prolongar la vida media a un análogo de insulina;

5 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;

y

10 el material biocompatible es un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, o un material de unión a FcRn:

[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)

15 [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:

- 20 (i) 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;
- (ii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es alanina y Xaa8 es fenilalanina; o
- 25 (iii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es alanina.

30

2. El conjugado de la reivindicación 1, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es ácido glutámico o asparagina, y Xaa4 es tirosina; y en Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina, y Xaa8 es fenilalanina.

35

**3.** El conjugado de la reivindicación 1, caracterizada porque el análogo de insulina y el material biocompatible están unidos el uno al otro mediante un enlace peptídico.

5           **4.** El conjugado de la reivindicación 1, 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.

10

**5.** El conjugado de la reivindicación 1 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  
15           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.

20

**6.** El conjugado de la reivindicación 1 o 5, caracterizado porque el material de unión a FcRn es un polipéptido que comprende una región de Fc de inmunoglobulina.

25

**7.** El conjugado de la reivindicación 5, 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.

**8.** Un método para preparar el conjugado de acuerdo con la  
30           reivindicación 1, que comprende:

- a) proporcionar (i) un análogo de insulina, y (ii) un material biocompatible seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, y un material de unión a FcRn; y
- 35           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:

[Fórmula 1]

5 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]

10 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:

- 15 (i) 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;
- (ii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es alanina y Xaa8 es fenilalanina; o
- 20 (iii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es alanina.

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

[Fórmula Química 1]

25 X-L-F;

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,

30 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

35 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]

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]

5 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:

- 10 (i) 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;
- (ii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es  
tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina,  
Xaa6 es glicina, Xaa7 es alanina y Xaa8 es fenilalanina; o
- 15 (iii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es  
tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina,  
Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es alanina.

20 **10.** El conjugado de la reivindicación 9, 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.

**11.** El conjugado de la reivindicación 9, caracterizado porque F es una  
región Fc de IgG.

25

**12.** Una formulación de insulina de acción prolongada que comprende  
el conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11.