

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 34276

Ref. Expediente N° NC2021/0007453

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 8 de junio de 2021 con el N° NC2021/0007453, por SANOFI, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "CONJUGADOS DE INSULINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2019/084400 del 10 de diciembre de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 930 el 21 de junio de 2021, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A, la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció que no desvirtúa la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El opositor afirma que *"La solicitud colombiana en trámite NC2021/0007453 que se refiere a un conjugado que comprende una sulfonamida de fórmula (I) y un ingrediente farmacéutico activo tal como un análogo de insulina que comprende por lo menos una mutación relativa a la insulina original, en donde el análogo de insulina comprende una mutación en la posición B16 que está sustituida con un aminoácido hidrófobo y/o una mutación en la posición B25 que está sustituida con un aminoácido hidrófobo. La presente invención se refiere además a una sulfonamida de fórmula (A). Asimismo, la presente invención se refiere a un análogo de insulina que comprende por lo menos una mutación relativa a la insulina original", no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal como puede determinarse al valorar los siguientes argumentos: (...)"Falta de concisión en las reivindicaciones:*

La Reivindicación 1 y otras reivindicaciones presentan opciones muy extensas y distantes entre sí en cuanto a los grupos sustituyentes, lo que podría generar una gran variación en la actividad biológica de los compuestos.

La fórmula I y sus sustituyentes presentan diversas opciones que podrían afectar significativamente el comportamiento de las moléculas.

La falta de concisión se extiende a otras reivindicaciones como la 2 y 3.

Composición farmacéutica con un gran número de posibles combinaciones:

La Reivindicación 13 reclama una composición farmacéutica que abarca un elevado número de opciones o alternativas, lo que puede resultar en un comportamiento biológico o efecto diferente.

Resolución N° 34276

Ref. Expediente N° NC2021/0007453

Reivindicaciones no patentables:

Las Reivindicaciones 14 y 15 reclaman el uso del conjugado como medicamento y para el tratamiento de enfermedades, respectivamente, lo cual no es patentable según los Artículos 14 y 20 de la Decisión 486.

En referencia al estado de la técnica, el solicitante afirma que "(...) A continuación, se relacionan los documentos considerados relevantes en el análisis del Estado de la Técnica con los cuales se evidencia la carencia de novedad y/o nivel inventivo.

Documentos relevantes al Estado de la Técnica:

Se presentan tres documentos relevantes que muestran la carencia de novedad y/o nivel inventivo: WO/2009/115469, WO/2008/053360 y la publicación científica "Albumin affinity tags increase peptide half-life in vivo".

La solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad:

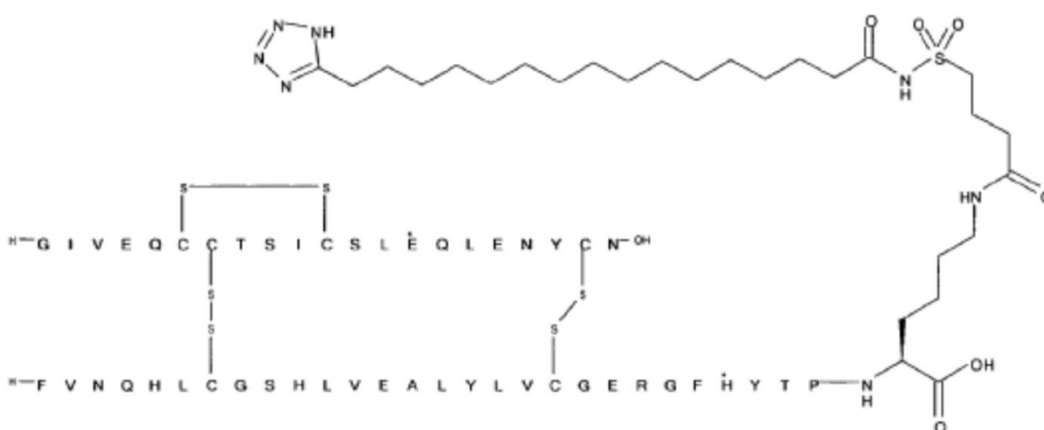
Se argumenta que el estado de la técnica ya sugería las combinaciones de análogos de insulina con sulfonamidas, lo que hace que la solicitud no cumpla con el criterio de nivel inventivo.

Aunque hay diferencias en la estructura específica de la sulfonamida revelada por la solicitud en estudio, estas diferencias no confieren un efecto técnico ventajoso, por lo que su aplicación se considera una alternativa obvia a lo reportado en el estado de la técnica.

1. La publicación de patente WO/2009/115469, titulado "PROTEASE STABILIZED, ACYLATED INSULIN ANALOGUES", de la compañía Novo Nordisk A/S; publicada el 24 de septiembre de 2009.

Example 43, General procedure (A):

A14E, B25H, B29K[V^α4-[16-[1 H-Tetrazol-5-yl]hexadecanoylsulfamoyl]butanoyl], desB30 human insulin



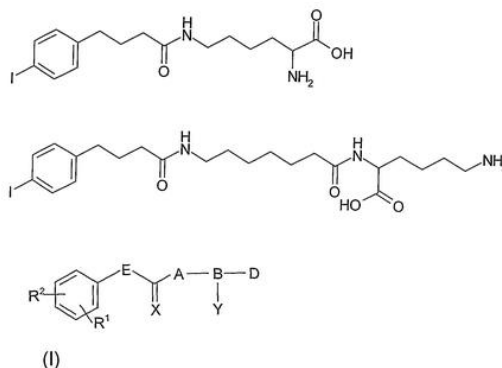
ES-MS m/z = 1530 [M+4]

Ejemplo 43, WO/2009/115469

2. La publicación de patente WO/2008/053360 titulada: "Albumin Binding Molecules and uses Thereof", de la compañía de la compañía Philochem AG; publicada el 08 de mayo de 2008.

Resolución N° 34276

Ref. Expediente N° NC2021/0007453



Resumen.

3. La publicación científica titulada "Albumin affinity tags increase peptide half-life in vivo" autor(es) Koehler Michael F.T. et al.; publicado el 21 de octubre de 2002.

La invención WO/2009/115469 se refiere a "los nuevos análogos de insulina acilada que presentan resistencia a las proteasas pueden administrarse eficazmente por vía pulmonar u oral. Los análogos de insulina contienen B25H y A14E o A14H.". (resumen)

La invención WO/2008/053360 se refiere a "aglutinantes portátiles de albúmina, que son útiles para mejorar las propiedades farmacocinéticas de agentes diagnósticos o terapéuticos, en particular aumentando el tiempo de circulación sanguínea y / o la capacidad de penetración tisular de dichos agentes. Las moléculas de la invención incluyen compuestos representados por la Fórmula (1)."

La publicación Albumin affinity tags increase peptide half-life in vivo "se aplicaron pequeñas moléculas orgánicas que se unen estrechamente a la albúmina sérica al extremo amino de un péptido anticoagulante en un esfuerzo por aumentar su unión a proteínas in vivo. Se evaluó la capacidad de los péptidos marcados para ser retenidos en columnas cromatográficas líquidas con albúminas de suero incorporadas en la fase estacionaria. Aquellos que demostraron una afinidad significativa se administraron por vía intravenosa a conejos y se encontró que tenían vidas medias plasmáticas significativamente aumentadas. Se identificaron nuevas etiquetas de afinidad añadiendo una biblioteca enfocada de compuestos a un tetrapéptido modelo y evaluando la capacidad de los compuestos resultantes para unirse a las columnas de albúmina de suero. Los más prometedores se sintetizaron como péptidos de longitud completa y se evaluaron nuevamente in vivo. Se descubrió que tenían vidas medias aún más largas que los compuestos de primera generación. Las etiquetas de moléculas pequeñas con alta afinidad por la albúmina sérica reducen el aclaramiento y aumentan la vida media circulante de los péptidos bioactivos administrados a los conejos". (resumen)

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El solicitante indica que "Se modificación a las Reivindicaciones: De acuerdo con el Artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio con 14 reivindicaciones, incluyendo modificaciones tales como la eliminación de ciertas reivindicaciones anteriores, reorganización de términos y ajustes de redacción.

Se asegura que las modificaciones están respaldadas por la descripción y las reivindicaciones originales, cumpliendo así con los requisitos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Claridad y concisión de las reivindicaciones:

Resolución N° 34276

Ref. Expediente N° NC2021/0007453

Se alega que las reivindicaciones carecen de concisión, especialmente en la definición de la estructura según la fórmula I, argumentando que abarcaría demasiadas posibilidades. El solicitante defiende la claridad de las reivindicaciones, señalando que las estructuras genéricas están debidamente definidas y respaldadas por ejemplos concretos en la solicitud.

Se proporcionan ejemplos específicos que demuestran la amplitud de las reivindicaciones y se refutan las objeciones del Opositor, asegurando así el cumplimiento de los requisitos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

El Opositor ha identificado tres referencias:

La publicación de patente WO/2009/115469 titulada “Protease Stabilized, Acylated Insulin Analogues”, de la compañía Novo Nordisk A/S; publicada el 24 de septiembre de 2009.

La publicación de patente WO/2008/053360 titulada: “Albumin Binding Molecules and uses Thereof”, de la compañía de la compañía Philochem AG; publicada el 08 de mayo de 2008.

La publicación científica titulada “Albumin affinity tags increase peptide half-life in vivo” autor(es) Koehler Michael F.T. et al.; publicado el 21 de octubre de 2002.

Se argumenta que el examinador no debe considerar los argumentos de la parte contraria al realizar el examen de fondo, debido a que los documentos citados ya han sido considerados durante la fase internacional PCT de la solicitud. Estos documentos han sido reconocidos como relevantes en el Informe de Búsqueda Internacional (ISR) y en la Opinión Escrita de la EPO, y se han clasificado como documentos “A”, reconociendo explícitamente la actividad inventiva en vista de ellos. Se invita al examinador a consultar el WO-ISA.

Se establece el problema a resolver por la invención y se argumenta que los compuestos específicos reivindicados en la solicitud solucionan este problema de manera no evidente, proporcionando novedad y actividad inventiva sobre el estado de la técnica.

Se solicita al Despacho que acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos presentados, respaldando la solicitud con el comprobante de pago de la tasa oficial correspondiente a la modificación del capítulo reivindicatorio.

En conclusión, se afirma que las modificaciones introducidas y los argumentos presentados aseguran que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

Respuesta de la Oficina

Las objeciones de las reivindicaciones 1 a 3 y 13, por falta de claridad referidas por el opositor, y las objeciones de las reivindicaciones 14 y 15 por uso del conjugado como medicamento se consideran superadas mediante las modificaciones presentadas bajo el radicado NC2021/0012186 del 16 de septiembre de 2021.

El opositor menciona la pertinencia del documento WO2009115469, en donde el compuesto de fórmula I es muy similar al compuesto I de la presente solicitud (...), donde el análogo de insulina de la invención presenta las mutaciones B16, B25 y B30 que está covalentemente unido a una sulfonamida en su secuencia, mientras que el compuesto análogo de insulina de la fórmula (I) en el documento WO2009115469 presenta las mutaciones B25H y A14E o A14H y la ausencia de la sulfonamida. Se observa que en

Resolución N° 34276

Ref. Expediente N° NC2021/0007453

comparación los análogos de insulina conjugados con la sulfonamida para regular los niveles de glucosa en sangre, alcanza resultados de regulación prolongada en el tiempo mediante ensayos de aglutinación con valores entre 8 y 30 horas con dosis de 30 nM/Kg de los conjugados, frente al compuesto fórmula 9 del documento WO2009115469 que presenta aglutinación estable durante 1127 minutos con una dosis de 15µM/Kg, por tanto, se considera que tiene nivel inventivo a la luz de dicho documento.

El opositor también cita el documento WO2008053360 (Neri et al., 2008) donde se hace referencia a “aglutinantes portátiles de albúmina, que son útiles para mejorar las propiedades farmacocinéticas de agentes diagnósticos o terapéuticos, en particular aumentando el tiempo de circulación sanguínea y / o la capacidad de penetración tisular de dichos agentes. Las moléculas de la invención incluyen análogos de insulina conjugados mediante un enlace covalente con una sulfonamida de Fórmula (I)”, donde el compuesto de la invención resalta la posibilidad de este grupo sulfonamida para aumentar su afinidad de unión con la albúmina y bajas afinidades al receptor de insulina para una mayor duración de la acción de la insulina, en el documento WO2008053360 reclama estructuras de péptidos cortos, sin embargo estos péptidos no fueron evaluados frente al objeto de la solicitud, no se presentan ensayos de aglutinación con glucosa o alguna molécula relacionada que pudiese tener relevancia con el objeto reclamado en la solicitud, por tanto, se considera que tiene nivel inventivo a la luz de dicho documento.

Finalmente, el opositor cita el documento “*Albumin affinity tags increase peptide half-life in vivo*” donde se presenta la aplicación de pequeñas moléculas orgánicas que se unen estrechamente a la albúmina sérica al extremo amino de un péptido anticoagulante en un esfuerzo por aumentar su unión a proteínas *in vivo* (resumen). Estos resultados evaluados en modelos *In vivo* no tienen relación directa con el objeto reclamado en la solicitud. Esta Oficina considera que no es pertinente considerar dichos documentos en la solicitud y coincide con los argumentos expuestos por el solicitante en la respuesta al opositor.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 21250 de 28 de diciembre de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante presentó junto a la respuesta radicada bajo el número NC2021/0007453 del 15 de marzo de 2024, las reivindicaciones 1 a 14 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en el presente caso de las reivindicaciones 1 a 14 incluidas en el radicado N° NC2021/0007453 del 15 de marzo de 2024, superan las objeciones de los Artículos 30 de la decisión 486 por falta de sustento y concisión en las reivindicaciones, las cuales fueron requeridas mediante Oficio No. 21250 de 28 de diciembre de 2023, dado que se han limitado a una sulfonamida de fórmula (I) conjugada a un principio activo farmacéutico como un análogo de insulina que comprende una mutación en la posición B16 que está sustituida por un aminoácido hidrofóbico y/o una mutación en la posición B25 que está sustituida por un aminoácido hidrofóbico, que tiene sustento en la descripción.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*”

Resolución N° 34276

Ref. Expediente N° NC2021/0007453

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 14 presentes en el radicado N° NC2021/0007453 del 15 de marzo de 2024, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refiere a una sulfonamida de fórmula (I) conjugada de insulina 1-4, que incluyen una sulfonamida de fórmula (I) unida a un análogo de insulina.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, estos conjugados muestran una farmacocinética que permite una administración semanal, con un perfil de PK (farmacocinética) plano y un tiempo de eliminación prolongado, lo que reduce el riesgo de hipoglucemia, mostrando una regulación prolongada en los niveles de glucosa en sangre, con resultados de ensayos de aglutinación entre 8 y 30 horas con dosis de 30 nM/Kg de los conjugados (Descripción, Pág. 229). En contraste, el documento WO2009115469 describe análogos de insulina sin sulfonamida y con diferente perfil farmacocinético. Los conjugados de insulina sulfonamidados muestran una regulación prolongada en los niveles de glucosa en sangre, en comparación con los análogos de insulina descritos en el documento de referencia, que muestra una aglutinación estable durante 1127 minutos con una dosis de 15µM/Kg (Descripción. Pág. 203).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 14 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con lo presentado por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0007453 del 15 de marzo de 2024 y teniendo en cuenta el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “CONJUGADOS DE ACCIÓN PROLONGADA QUE COMPRENDEN UN COMPUESTO DERIVADO DE ÁCIDO FENIL]SULFONIL AMINO]PIRIMIDINA-2-CARBONIL] AMINO] ACÉTICO E INSULINA”

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“CONJUGADOS DE ACCIÓN PROLONGADA QUE COMPRENDEN UN COMPUESTO DERIVADO DE ÁCIDO FENIL]SULFONIL AMINO]PIRIMIDINA-2-CARBONIL] AMINO] ACÉTICO E INSULINA”

Clasificación IPC: A61P 5/50, C07K 14/62, A61K 38/00.

Reivindicaciones: 1 a 14 incluidas en el radicado bajo el No NC2021/0007453 del 15 de marzo de 2024, de acuerdo con el Anexo No. 1

Titular: SANOFI.

Dirección: 46 AVENUE DE LA GRANDE ARMÉE, 75017 PARÍS, FRANCIA.

Resolución N° 34276

Ref. Expediente N° NC2021/0007453

Inventores: Maria MENDEZ PEREZ, Nils RACKELMANN, Laurent BIALY, Stefan GUESSREGEN, Martin WILL, Thomas BOEHME, Ana VILLAR GAREA, Marcus Hermann KORN, Melissa BESENIUS, Jens RIEDEL y Ulrich WERNER.

Prioridades N° 11/12/2018, EP, 18306657.0
11/12/2018, EP, 18306659.6
11/12/2018, EP, 18306658.8

Solicitud internacional N°: PCT/EP2019/084400 **Fecha:** 10 de diciembre de 2019.

Vigente desde: 10 de diciembre de 2019 **Hasta:** 10 de diciembre de 2039.

ARTÍCULO 3: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 4: Notificar el contenido de la presente resolución a SANOFI, y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A, advirtiendo que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 27 de junio de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.06.27
17:02:37 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

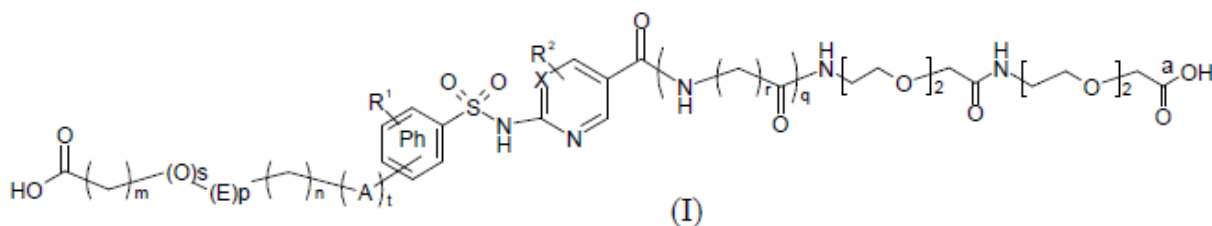
Resolución N° 34276

Ref. Expediente N° NC2021/0007453

ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un conjugado que comprende un análogo de insulina y una sulfonamida de fórmula (I)



en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, grupo -CH₂CH₂-, grupo -OCH₂- y grupo -CH₂O-;

E representa un grupo -C₆H₃R- en donde R es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, en donde el átomo de halógeno se selecciona del grupo que consiste en un átomo de flúor, cloro, bromo y yodo;

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH-;

m es un número entero en el intervalo de 5 a 17;

n es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 3;

p es cero o 1;

q es cero o 1;

r es un número entero en el intervalo de 1 a 6;

s es cero o 1;

t es cero o 1;

R₁ representa por lo menos un residuo seleccionado del grupo de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo alquilo C₁ a C₃ y grupo alquilo C₁ a C₃ halogenado;

R₂ representa por lo menos un residuo seleccionado del grupo de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo alquilo C₁ a C₃ y grupo alquilo C₁ a C₃ halogenado,

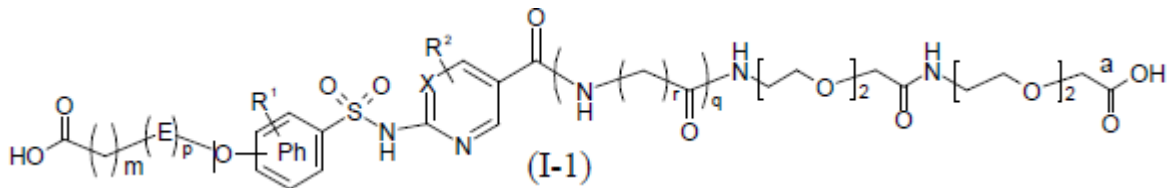
en donde la sulfonamida de fórmula (I) está covalentemente unida al análogo de insulina en que el grupo carboxi terminal "a" de la sulfonamida de fórmula

(I) está covalentemente unido a un grupo amino del análogo de insulina.

2. El conjugado según la reivindicación 1, en donde la sulfonamida tiene la fórmula (I-1)

Resolución N° 34276

Ref. Expediente N° NC2021/0007453



en donde:

E representa un grupo $-\text{C}_6\text{H}_3\text{R}-$ en donde R es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, en donde el átomo de halógeno se selecciona del grupo que consiste en un átomo de flúor, cloro, bromo y yodo;

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-\text{CH}-$;

p es cero o 1;

q es cero o 1;

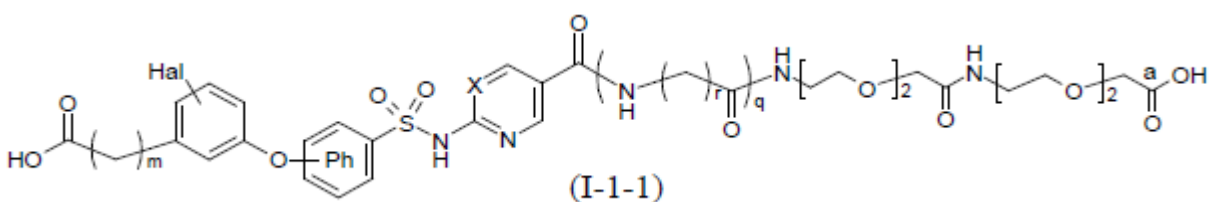
r es un número entero en el intervalo de 1 a 6;

R1 representa por lo menos un residuo seleccionado del grupo de átomo de hidrógeno y átomo de halógeno;

R2 representa por lo menos un residuo seleccionado del grupo de átomo de hidrógeno, grupo alquilo C1 a C3 y grupo alquilo C1 a C3 halogenado;

en donde m es un número entero en el intervalo de 5 a 15 si p es cero, o m es un número entero en el intervalo de 7 a 15 si p es 1.

3. El conjugado según la reivindicación 1 o 2, en donde la sulfonamida tiene la fórmula (I-1-1)

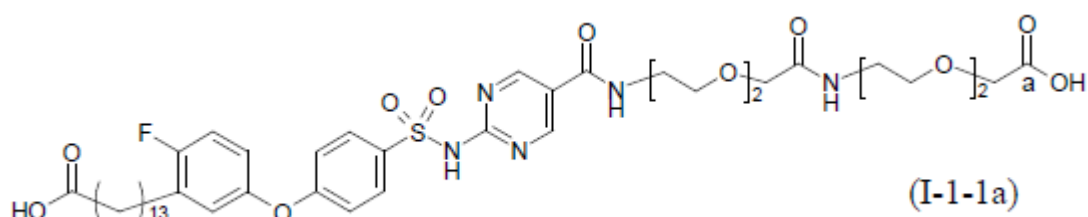


en donde X es un átomo de nitrógeno o un grupo $-\text{CH}-$; m es un número entero en el intervalo de 7 a 15; r es un número entero en el intervalo de 1 a 6; q es cero o 1; Hal es un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, cloro, bromo y yodo; y el grupo $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_6\text{H}_3\text{Hal}-\text{O}-$ está situado en la posición meta o para en el anillo fenilo Ph con respecto al grupo $-\text{S}(\text{O})_2-$.

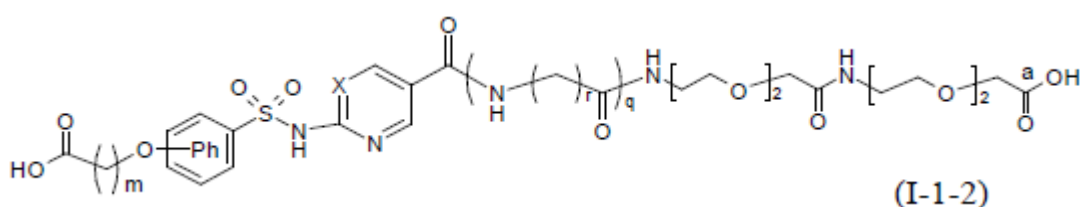
4. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la sulfonamida tiene la fórmula (I-1-1a)

Resolución N° 34276

Ref. Expediente N° NC2021/0007453

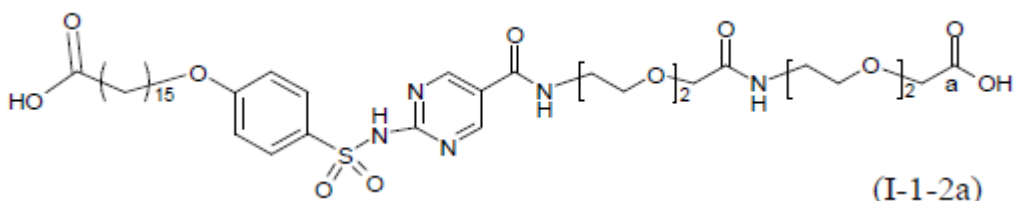


5. El conjugado según la reivindicación 1 o 2, en donde la sulfonamida tiene la fórmula (I-1-2)

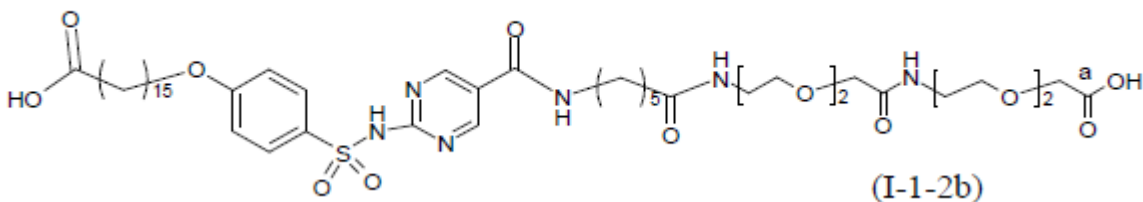


en donde X es un átomo de nitrógeno o un grupo -CH-; m es un número entero en el intervalo de 5 a 15; r es un número entero en el intervalo de 1 a 6; q es cero o 1; y el grupo HOOC-(CH₂)_m-O- está situado en la posición meta o para en el anillo fenilo Ph con respecto al grupo -S(O)₂-.

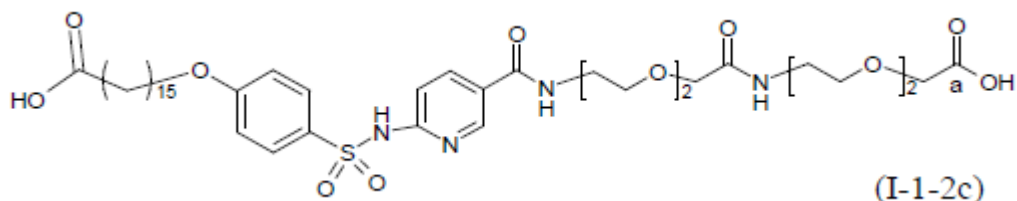
6. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o 5, en donde la sulfonamida tiene la fórmula (I-1-2a)



o la fórmula (I-1-2b)



o la fórmula (I-1-2c)



Resolución N° 34276

Ref. Expediente N° NC2021/0007453

7. El conjugado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el análogo de insulina comprende por lo menos una mutación relativa a la insulina original, en donde el análogo de insulina comprende una mutación en la posición B16 que está sustituida con un aminoácido hidrófobo o una mutación en la posición B25 que está sustituida con un aminoácido hidrófobo, en el que el aminoácido hidrofóbico es un aminoácido de cadena ramificada, como un aminoácido de cadena ramificada seleccionado del grupo formado por valina (Val), isoleucina (Ile) y leucina (Leu).

8. El conjugado según la reivindicación 7, en donde dicho análogo de insulina comprende además una mutación en la posición A14 que está sustituida con un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido glutámico (Glu), ácido aspártico (Asp) e histidina (His) y/o una mutación en la posición B30, donde la mutación en la posición B30 es la delección del aminoácido en la posición B30 de la insulina original.

9. El conjugado según la reivindicación 7 o 8, en donde la insulina original es insulina humana, insulina porcina o insulina bovina, y/o en donde el aminoácido hidrófobo es un aminoácido de cadena ramificada, tal como un aminoácido de cadena ramificada seleccionado del grupo que consiste en valina (Val), isoleucina (Ile) y leucina (Leu).

10. El conjugado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el análogo de insulina se selecciona entre

Leu(B16)-insulina humana, Val(B16)-insulina humana,
Ile(B16)-insulina humana,
Leu(B16)Des(B30)-insulina humana,
Val(B16)Des(B30)-insulina humana,
Ile(B16)Des(B30)-insulina humana, Leu(B25)-insulina humana,
Val(B25)-insulina humana,
Ile(B25)-insulina humana,
Leu(B25)Des(B30)-insulina humana,
Val(B25)Des(B30)-insulina humana,
Ile(B25)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Leu(B16)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Ile(B16)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Val(B16)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Leu(B16)-insulina humana,
Glu(A14)Ile(B16)-insulina humana,
Glu(A14)Val(B16)-insulina humana,
Glu(A14)Leu(B25)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Ile(B25)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Leu(B25)-insulina humana,
Glu(A14)Ile(B25)-insulina humana,
Glu(A14)Val(B25)-insulina humana,
Glu(A14)Gly(A21)Glu(B3)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Ile(B16)Ile(B25)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Glu(B3)Ile(B16)Ile(B25)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Ile(B16)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Gly(A21)Glu(B3)Ile(B16)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,

Resolución N° 34276

Ref. Expediente N° NC2021/0007453

Glu(A14)Val(B16)Ile(B25)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Val(B16)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Gly(B3)Val(B16)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Gly(A21)Glu(B3)Val(B16)Val(B25)Des(B30)-insulina humana,
Glu(A14)Gly(A21)Glu(B3)Val(B25)-insulina humana,
Glu(A14)Ile(B16)Ile(B25)-insulina humana,
Glu(A14)Glu(B3)Ile(B16)Ile(B25)-insulina humana,
Glu(A14)Ile(B16)Val(B25)-insulina humana,
Glu(A14)Gly(A21)Glu(B3)Ile(B16)Val(B25)-insulina humana,
Glu(A14)Val(B16)Ile(B25)-insulina humana,
Glu(A14)Val(B16)Val(B25)-insulina humana,
Glu(A14)Glu(B3)Val(B16)Val(B25)-insulina humana, y
Glu(A14)Gly(A21)Glu(B3)Val(B16)Val(B25)-insulina humana.

11. El conjugado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el análogo de insulina comprende

(a) una cadena A que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 43 (GIVEQCCTSICSLEQLNYCN) y una

cadena B que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 44 (FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFIYTPK),

(b) una cadena A que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 47 (GIVEQCCTSICSLEQLNYCN) y una

cadena B que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 48 (FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFVYTPK), o

(c) una cadena A que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 77 (GIVEQCCTSICSLEQLNYCN) y una

cadena B que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 78 (FVEQHLCGSHLVEALVLVCGERGFVYTPK).

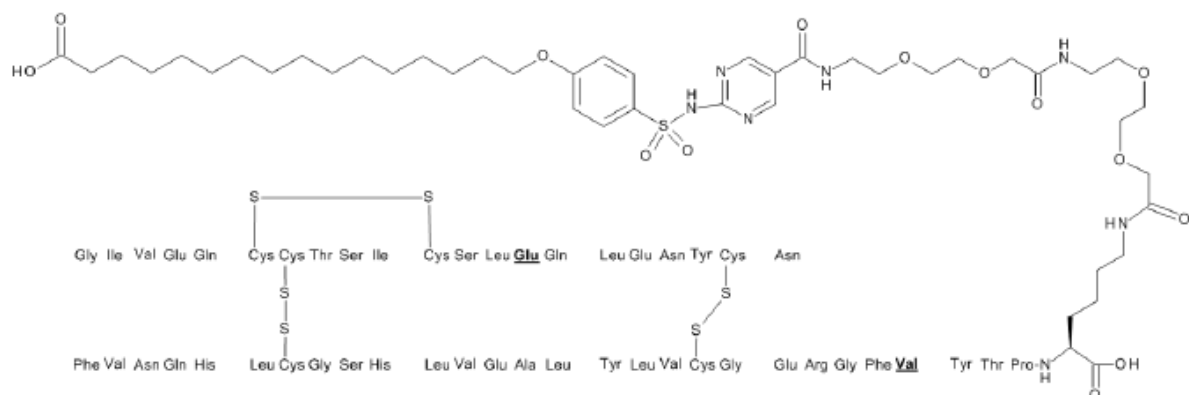
12. El conjugado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el grupo amino del análogo de insulina, al que está covalentemente unida la

sulfonamida de fórmula (I), es un grupo amino épsilon de una lisina presente en el análogo de insulina o es el grupo amino N-terminal de la cadena B de la insulina o el análogo de insulina, p. ej. en donde el grupo amino es el grupo amino épsilon de lisina presente en la posición B29 de la cadena B.

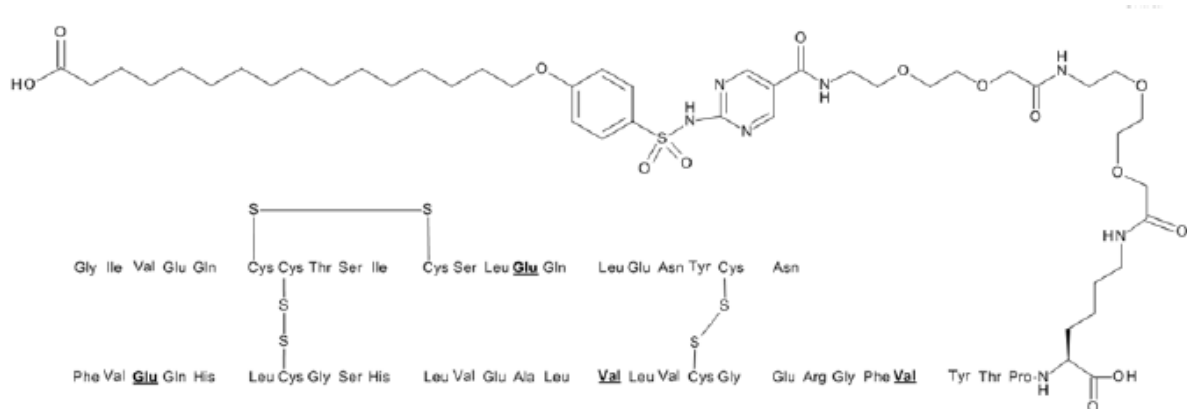
13. El conjugado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el conjugado es el conjugado 1 (secuencia de la cadena A: SEQ ID NO: 47; secuencia de la cadena B: SEQ ID NO: 48):

Resolución N° 34276

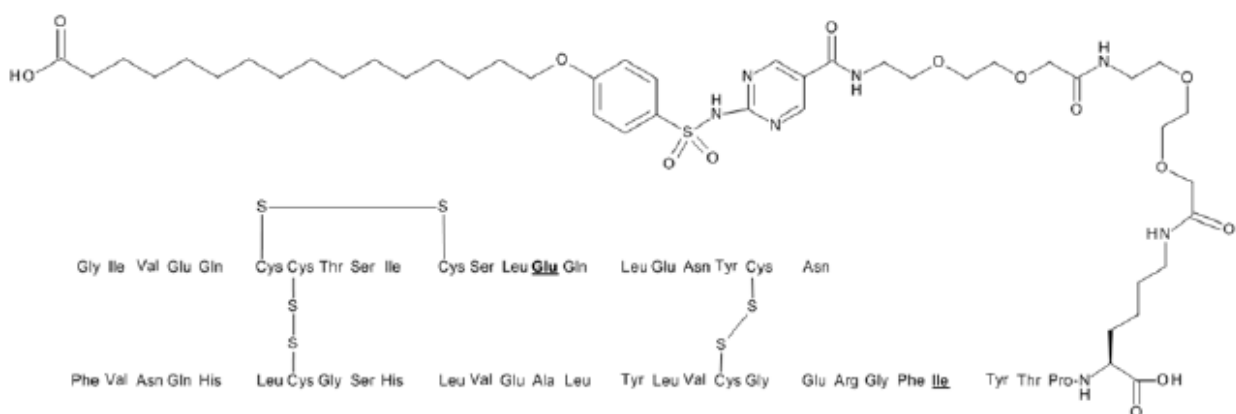
Ref. Expediente N° NC2021/0007453



o el conjugado 3 (secuencia de la cadena A: SEQ ID NO: 77; secuencia de la cadena B: SEQ ID NO: 78):



o el conjugado 4 (secuencia de la cadena A: SEQ ID NO: 43; secuencia de la cadena B: SEQ ID NO: 44):



14. Composición farmacéutica que comprende el conjugado que comprende una sulfonamida de fórmula (I) y un análogo de insulina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

Resolución N° 34276

Ref. Expediente N° NC2021/0007453

