

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-124244- -00008-0000

Fecha: 2014-07-11 16:23:30

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 8

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en
Fase Nacional PCT para "FUSIONES Y CONJUGADOS DE FÁRMACO".-
Clase A61K 47/48.-Expediente número 11-124.244

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 4 de Marzo de 2014 y a mi memorial de plazo de 20 de mayo de 2014.
2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **2430**, en relación con la Claridad del capítulo reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.
3. **Capítulo Reivindicatorio.**

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que no es claro, toda vez que, emplea expresiones tales como "una exendina", "una molécula de GLP-1", "una molécula de PYY", "una fusión genética", "un conjugado químico", "un dAb que tiene hasta 4 diferencias de aminoácidos de la secuencia del dAb DOM 7h-14-10", los cuales en su opinión no permitirían determinar el alcance de la materia que se desea proteger. Así mismo afirma que no existe sustento descriptivo para todas y cada una de las sustituciones a las que se hace referencia con la expresión "un dAb que tiene hasta 4 diferencias de aminoácidos de la secuencia del dAb DOM 7h-14-10" que compartan la actividad del conjugado reclamado. En ese sentido, sugiere incluir las secuencias dAb para la cuales se tiene pleno sustento en la memoria descriptiva.

Tomando en consideración estas objeciones me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, que reemplaza al anterior, el cual se refiere de forma clara y concisa a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud. En este sentido el capítulo reivindicatorio modificado se dirige únicamente a la protección de moléculas de exendina, PYY y GLP.

En conexión con el referenciado nuevo capítulo reivindicatorio, me permito resaltar que este no se constituyen de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa la composición de fusión o conjugado que es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, donde se ha clarificado tanto el agente insulínico o fármaco incretina, como el dAb que se une a albúmina sérica con su respectiva secuencia de aminoácidos, además en dicha reivindicación se hace claridad en que la composición de fusión o conjugado está presente como una fusión genética o un conjugado químico, todo lo anterior soportado en las reivindicaciones 2 y 3 actualmente presentadas y en la páginas 6, 9 y 17 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicaciones 2 y 3.** La materia reclamada en dichas reivindicaciones ha sido incluida en la nueva reivindicación 1.
- **Reivindicación 4 y 5 (Nuevas reivindicaciones 2 y 3).** Corresponden a las reivindicaciones 4 y 5 actualmente presentadas.
- **Reivindicación 6 (Nueva reivindicación 4).** Tiene como base la reivindicación 6 de manera que se ha incluido (b) restringido a Fusión de exendina 4, (G4S)3, engarce DOM7h-11-15 (DMS7143) que presenta soporte en la página 18 de la memoria descriptiva.
- **Reivindicaciones 7 a 10 (nuevas reivindicaciones 5 a 8).** Corresponden a las reivindicaciones 7 a 11 actualmente presentadas.
- **Reivindicación 11.** Ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

La numeración y dependencia del nuevo capítulo reivindicatorio ha sido adaptada y modificada.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **8 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la presente solicitud.

Consecuentemente con todo lo discutido anteriormente, me permito señalar que el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y por lo tanto dicho capítulo se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la presente solicitud carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO2006059106 (D1) WO2008096158 (D3).**

A este respecto el Señor Examinador asegura que lo solicitado en la reivindicación 1 se considera obvio, debido a que emplear un agente insulínico o un fármaco incretina que se selecciona de una exendina-4, una molécula de GLP-1 o una molécula de PYY, el cual está presente como una fusión genética o un conjugado químico con, (b) un dAb que se une a albúmina sérica, el cual consiste en el anticuerpo de dominio (dAb) DOM 7h-14 de SEC ID NO 26 había sido divulgado previamente en el documento D1. Así mismo, menciona que la utilización del dAb DOM 7h-14-10 de SEC ID NO 26 para mejorar la farmacocinética de un agente insulínico, ya está divulgada en el documento D3. Por lo que finalmente afirma que se considera obvio incluir el dAb DOM 7h-14 del documento D3 en la composición de conjugado del documento D1 con el fin de proporcionar un nuevo conjugado con efectos mejorados.

Sobre este particular me permito señalar que los mencionados documentos no sugieren la estructura particular de las composiciones de fusión o conjugados de la invención, tal como son reclamadas dentro del nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta junto con este memorial.

En primer lugar me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho que, aun cuando el documento D1 revela el desarrollo de fusiones las cuales pueden contener dentro de su estructura un agente insulínico o análogo del mismo y un dominio variable de cadena pesada o ligera de inmunoglobulina junto además a otros tipo de estructuras, **D1 no revela ni sugiere las composiciones de fusión o conjugados que son el objeto de la presente invención, las cuales están específicamente definidas, tal que, el agente insulínico se elige solamente entre exendina-4, molécula de GLP-1 (7-37) A8G molécula de**

PYY 3 - 36 o una molécula de PYY3-36 con una lisina introducida en la posición 10 y en las que se establece específicamente las secuencias de aminoácidos para los anticuerpos de dominio DOM 7h-14-10 de SEC ID NO 26 o (dAb) DOM 7h-14-10 R108C de secuencia SEC ID NO 42 o (dAb) DOM 7h-11-15 de secuencia SEC ID NO 27.

Así mismo, dicha anterioridad D1, mucho menos enseña la estructura de fusiones o conjugados específicos, las cuales son fusiones representativas de la presente invención y son nombradas dentro de la presente solicitud como DMS7139, DMS7143 y un polipéptido que comprende o que está constituido por una molécula de conjugado que es un AlbudAb DOM 7h-14-10 (R108C) conjugado con PYY3-36 amidado en el extremo C por una lisina y un engarce de PEG de 4 repeticiones (como se muestra en la figura 14) los cuales son obtenidos de acuerdo con los procedimientos detallados en los ejemplos 16, 20 y 27 de la descripción.

Aún más, las características farmacocinéticas de las fusiones o conjugados de la presente invención, tampoco son divulgadas y mucho menos sugeridas por dicho documento D1.

De ahí que es muy importante resaltar que las fusiones o conjugados de la invención se unen a albúmina sérica con una afinidad elevada (Pág. 40 líneas 9 a 18). Además, es claro que las fusiones o conjugados de la invención proporcionan semividas aumentadas del agente insulínico o fármaco incretina, y por consiguiente, tiempos de persistencia en el cuerpo mayores (Pág. 25 líneas 21 a 25)

Consecuentemente, las composiciones de la invención pueden tener semivida en suero o en plasma *in vivo* espectacularmente prolongada y un tiempo de residencia media aumentado (TRM), en comparación con el agente insulínico o fármaco incretina en solitario. Además, la actividad del agente insulínico o fármaco incretina generalmente no se altera en la composición de la invención. Además, debido a la semivida aumentada los conjugados o fusiones de la invención se pueden administrar con menor frecuencia que el agente insulínico o fármaco incretina en solitario, y los mismos también consiguen un nivel más constante del agente insulínico o fármaco incretina en la sangre que la administración de agente insulínico o fármaco incretina en solitario, consiguiendo de ese modo el efecto terapéutico o profiláctico deseado (Pág. 46 línea 3 a pag. 47 línea 1).

Por otro lado, las composiciones de fusión o conjugados de la invención, proporcionan varias ventajas adicionales debido a que el componente de anticuerpo de dominio es muy estable y es pequeño con relación a anticuerpos y otros

fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos, y se pueden producir con altos rendimientos mediante expresión en *E. coli* o levadura (por ejemplo, *Pichia pastoris*).

Adicionalmente, la inmunogenicidad del agente insulínico o fármaco incretina se puede reducir cuando el agente insulínico o incretina es parte de una composición de fármaco que contiene un dAb que se une a albúmina sérica.

Por consiguiente, la invención proporciona composiciones de fusión o conjugado que son menos inmunogénicas, y por tanto, tales composiciones se pueden administrar a un sujeto de forma repetida a lo largo del tiempo con pérdida de eficacia mínima debido a la elaboración de anticuerpos anti-fármaco mediante el sistema inmune del sujeto.

Adicionalmente, las composiciones de conjugado o fusión de la invención tienen un perfil de seguridad mejorado y menor cantidad de efectos secundarios que el agente insulínico o incretina en solitario. Por ejemplo, como un resultado de la actividad de unión a albúmina sérica del dAb, las fusiones y conjugados de la invención tienen tiempo de residencia mejorado en la circulación vascular.

Incluso, las fusiones y conjugados de la invención son sustancialmente incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica y de acumularse en el sistema nervioso central a continuación de la administración sistémica. Por consiguiente, las fusiones o conjugados de la invención se pueden administrar con mayor seguridad y efectos secundarios reducidos en comparación con el agente insulínico o fármaco incretina en solitario. De forma similar, las fusiones o conjugados pueden tener toxicidad reducida hacia órganos particulares por ejemplo, riñón o hígado en comparación con el fármaco en solitario.

Así mismo, se realizaron una serie de ensayos biológicos tomando algunos de los ejemplos representativos de los conjugados de la invención, mediante los cuales se demuestra que los mencionados compuestos presentan mejores características farmacocinéticas y de afinidad por albúmina y por el receptor de GLP-1.

En conexión con lo anterior, es importante resaltar que mediante resonancia de plasmón superficial (Pág. 79, Ejemplo 17) se concluyó que los conjugados DMS7139 y DMS7143 tienen afinidad por albúmina sérica, los resultados obtenidos son significativamente más elevados (Pág. 80, Tabla 11) que la afinidad por albúmina sérica de fusiones previas, por ejemplo, DAT0115 que es la exendina-4 enlazada al AlbuAb DOM7h-14 con un engarce de glicina serina, la cual tuvo afinidades por estas albúminas séricas en el intervalo de los 100 nM. Esta afinidad

más elevada de las fusiones nuevas por la albúmina sérica, se traduce en semividas en plasma in vivo más largas, lo cual significa que las fusiones son capaces de administrarse menos frecuentemente para la misma eficacia y mantener un nivel más constante de fármaco en el plasma en el tiempo, reduciendo potencialmente la toxicidad relacionada con cMáx no deseada o efectos secundarios.

Tabla 11:

	DMS7139 (M)	DMS7143 (M)
HSA	2,69E-08	1,48E-08
RSA	3,15E-08	2,19E-07
CSA	4,23E-08	3,89E-08
MSA	7,37E-08	8,93E-08

De otro lado, con el fin de determinar la potencia relativa de DMS7139 en el GLP-1R humano, de ratón, de rata y de mono cynomolgus, se usó un bioensayo de GLP-1R funcional de melanóforo (Pág. 86, Ejemplo 21, tabla 15), en donde se pudo establecer que las potencias en los receptores de mono cynomolgus, humano y de rata son muy similares con posiblemente potencia ligeramente menor en el receptor de ratón, y en general los datos obtenidos (Tabla 15) proporcionan buena confianza de que la eficacia observada en modelos de ratón con este fármaco probablemente se replicará en especies de toxicología posibles (rata y mono cynomolgus) y también en seres humanos.

Tabla 15 Potencia de DMS7139 en el ensayo de melanóforo

Nombre del Clon	pCE50 de GLP-1R de cynomolgus	pCE50 de GLP-1R de rata	pCE50 de GLP-1R de ratón	pCE50 de GLP-1R humano
DMS7139	10,62	10,78	9,97	10,63
DMS7139	10,63	11,11	10,50	11,39
DMS7139		10,79		
DMS7139		11,07		
GLP-1 (7-36)	11,03	11,16	11,17	11,43
GLP-1 (7-36)		11,09	11,47	11,40
GLP-1 (7-36)		10,97		

Así mismo mediante los ejemplos 22 a 25 se pudo concluir que los conjugados de la invención, por ejemplo el DMS7139, tiene una semivida en plasma que se

aproxima a la de la misma albúmina sérica y, por lo tanto esto proporciona buena confianza de que DMS7139 tendrá una semivida en el hombre que será compatible con la dosificación semanal o menos frecuente (Tabla 16).

En conexión con lo anterior, mediante el ejemplo 26, también se pudo determinar que DMS7139 tiene parámetros de PK más deseables que DAT0115, demostrando semivida más larga en mono cynomolgus cuando se administraba por vía subcutánea o por vía intravenosa. La semivida más larga tiene el efecto de que en puntos de tiempo posteriores, DMS7139 era consistentemente más elevado en concentración en plasma que DAT0115.

Por otro lado, la anterioridad citada como D3, da a conocer un ligando que comprende un dominio variable simple de un anticuerpo capaz de unirse al dominio II de albumina de suero humana, evidentemente no especifica el agente insulínico o un fármaco incretina sea seleccionado de exendina-4, molécula de GLP-1 (7-37) A8G molécula de PYY 3 - 36 o PYY3-36 con una lisina introducida en la posición 10. En el caso de los anticuerpos de dominio, no existe ninguna sugerencia que dicho documento sugiere todos y cada uno de los dAb tal y como se reclaman en la nueva reivindicación 1, tales como un dAb que se une a albúmina sérica, el cual consiste en el anticuerpo de dominio (dAb) DOM 7h-14-10 de SEC ID NO 26 o en un dAb que se une a albúmina sérica el cual consiste en el anticuerpo de dominio (dAb) DOM 7h-14-10 R108C (la secuencia de aminoácidos de DOM 7h-14-10 R108C se muestra en la SEC ID No 42), o un dAb que se une a albúmina sérica, el cual consiste en el anticuerpo de dominio (dAb) DOM 7h-11-15 (la secuencia de aminoácidos de DOM 7h-11-15 se muestra en la SEC ID No 27). Contrario a esto, D3 únicamente, menciona el anticuerpo de dominio (dAb) DOM 7h-14 de SEC ID NO 235, que tal y como afirma el señor Examinador tiene 95.37% de identidad con la SEC ID No 26.

En conexión con lo expuesto anteriormente, el documento citado D3 de ninguna manera subsana las deficiencias del documento D1 para obtener la composición de fusión o conjugado de las presente invención, ya fundamentalmente no divulga todos y cada uno de los anticuerpos de dominio que se unen a albumina que son utilizados como parte de las fusiones o conjugados como se reclaman en la presente invención.

En ese sentido, la persona normalmente versada en la materia no tendría motivación para que a partir del estado del arte citado pueda suponer con una amplia expectativa de éxito cuales anticuerpos de dominio y cuales secuencias, serían necesarias para obtener las propiedades farmacocinéticas notablemente mejoradas de la composición de fusión de la presente solicitud.

De esta forma, los documentos D1 y D3 en primer lugar no sugieren las fusiones o conjugados específicos contenidos en la invención, y en segundo lugar no divulgan ni los anticuerpos de dominio ni las secuencias específicas para los anticuerpos de dominio que se unen a albúmina sérica, y por lo tanto la persona versada en la materia de ninguna manera podría predecir que dichos dAb o dichas secuencias particulares empleadas dentro de la estructura general revelada en el arte previo tendrían unos importantes resultados en cuanto a los parámetros farmacocinéticos tales como el tiempo de vida media y el mantenimiento de la actividad del agente insulínico / incretina como aquella que es exhibida por las proteínas de unión de la invención.

En este sentido me permito resaltar que para la persona versada en la materia sería claro que las propiedades farmacocinéticas obtenidas con las fusiones o conjugados de la presente invención de ninguna manera pueden ser previstas a la luz de las enseñanzas de D1 y D3.

En vista de lo anterior, me permito resaltar que **la composición de fusión o conjugado reclamado por la presente invención no sólo no es sugerido dentro del arte previo sino que además, de manera sorprendente conduce a propiedades farmacocinéticas superiores a las de aquellos sugeridos por las composiciones de D1 y D3.**

Dentro de este marco de ideas, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate,

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D3 una composición de fusión o conjugado como la considerada en la presente invención, las cuales contengan unos anticuerpos de dominio con ciertas secuencias de aminoácidos, como aquellas que son objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que dichas composiciones de fusión o conjugados poseerían excelentes propiedades farmacocinéticas en comparación con el fármaco solo, es claro que los documentos D1 y D3 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que la presentación del listado de secuencias hace que la descripción de la solicitud sea clara y suficiente, superando completamente las objeciones presentadas a este respecto por el Señor Examinador.

De forma similar, me permito reiterar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar las composiciones de fusión o conjugados de la invención, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que las composiciones de fusión o conjugados que son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de estos documentos, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

6. Anexo me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **104 a 106** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **8** reivindicaciones;

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Una composición de fusión o conjugado que comprende o está constituida por (a) un agente insulínico o un fármaco incretina que se selecciona de:
 5 exendina-4, molécula de GLP-1 (7-37) A8G molécula de PYY 3 – 36 o PYY3-36 con una lisina introducida en la posición 10, el cual está presente como una fusión genética o un conjugado químico con, (b) un dAb que se une a albúmina sérica, el cual consiste en el anticuerpo de dominio (dAb) DOM 7h-14-10 de SEC ID NO 26 o en un dAb que se une a albúmina sérica el cual consiste en el anticuerpo de
 10 dominio (dAb) DOM 7h-14-10 R108C (la secuencia de aminoácidos de DOM 7h-14-10 R108C se muestra en la SEC ID No 42), o un dAb que se une a albúmina sérica, el cual consiste en el anticuerpo de dominio (dAb) DOM 7h-11-15 (la secuencia de aminoácidos de DOM 7h-11-15 se muestra en la SEC ID No 27).
- 15 2. Una fusión o conjugado de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un engarce de aminoácido el cual es un engarce helicoidal de SEC ID N°: 11 o el engarce gly-ser de SEC ID N°: 12.
3. Una fusión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente
 20 insulínico o el fármaco incretina está presente como parte de una fusión en el extremo N terminal o en el extremo C terminal del dAb.
4. Una fusión o conjugado de acuerdo con las reivindicaciones precedentes que comprende o está constituida por una secuencia de aminoácidos seleccionada
 25 entre las siguientes:

(a) Fusión de exendina 4, (G4S)₃, engarce DOM7h-14-10

HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGGSGGGGSGG
 GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQWIGSQLSWYQQKPGKAPKLLIMWR

SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGLRHPKTFGQGKVEI
KR

(SEC ID N°: 24)

5 (b) Fusión de exendina 4, (G4S)3, engarce DOM7h-11-15 (DMS7143)

HGEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSGGGGGSGGGGSGG
GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASRPITMLSWYQQKPGKAPKLLILAFS
RLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQAGTHPTTFGQGKVEIK
R

10 (SEQ ID NO 25)

(c) Un conjugado peptídico que es:
un AlbuAb DOM 7h-14-10 (R108C) conjugado a un PYY3-36 amidado en el
extremo C a través de una lisina (introducida en la posición 10 de PYY) y un
15 engarce de PEG de 4 repeticiones.

5. Una fusión o conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones
precedentes, en el que el dAb se formatea adicionalmente para aumentar su
tamaño hidrodinámico uniendo una molécula o moléculas al dAb seleccionadas
20 entre las siguientes: un grupo PEG, albúmina sérica, transferrina, receptor de
transferrina o al menos la porción de unión a transferrina del mismo, una región Fc
de anticuerpo, o mediante conjugación a un dominio de anticuerpo.

6. Una fusión o conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones
25 precedentes, que comprende restos de dAb adicionales que tienen la misma o
diferentes especificidades de unión al dAb DOM 7h-14-10.

7. Una fusión o conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que se une a albúmina sérica humana con KD en el intervalo de aproximadamente 5 micromolar a aproximadamente 1 picomolar.
- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende una fusión o conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en combinación con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutica o fisiológicamente aceptable.