

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161641- -00011-0000

Fecha: 2013-04-18 16:27:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 44

Re: PI.-ABBVIE, INC-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "INMUNOGLOBULINAS DE DOMINIO VARIABLE DUAL Y
USOS DE LAS MISMAS".-Clase C12P 21/08.-Expediente número
11-161.641.-

1. Me refiero a los Oficios N° 18675 y N° 18676 expedidos por ese Despacho, los cuales fueron notificados por fijación en lista el 23 de Octubre de 2012 y a mi memorial de plazo de 17 de Enero de 2013.

2. Con el fin de responder a los escritos de oposición a la concesión de la solicitud de patente en cuestión que fueron presentados por las sociedades **TECNOQUÍMICAS, S.A.** y **LAFRANCOL, S.A.** ante la Superintendencia de Industria y Comercio el 27 de septiembre de 2012, atentamente me permito presentar ante ese Despacho una serie de argumentos técnicos mediante los cuales se desvirtúan completamente los alegatos presentados por dichas sociedades opositoras.

3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS**

Antes de entrar a discutir las razones por las cuales las oposiciones presentadas frente a ese Despacho carecen de fundamento, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar las siguientes modificaciones, tanto a la descripción como al capítulo reivindicatorio.

MODIFICACIÓN A LA DESCRIPCIÓN DE LA SOLICITUD

En conexión con lo anterior, el solicitante ha decidido modificar la tabla 2 de las páginas 184 a 188 del capítulo descriptivo, dicha tabla se ha modificado con el fin de que sean incluidas las SEQ ID Nos 330 y 331, las cuales identifican los dominios variables de las cadenas pesada y ligera que forman un sitio de unión funcional para el toxoide tetánico; dicha modificación tiene soporte en las tablas 76 y 77 de las páginas 432 y 433 de la descripción, las cuales describen

secuencias de longitud completa para las regiones de unión de proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) que se unen a toxoide tetánico.

En consecuencia me permito señalar que esta modificación para la solicitud de patente en cuestión no amplía de manera alguna el alcance de la invención presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

MODIFICACIÓN AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA SOLICITUD

A este respecto, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, que remplace al anterior, el cual se restringe significativamente a las realizaciones preferidas de la invención.

Con relación a este nuevo capítulo reivindicatorio es importante resaltar que no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que está completamente soportado en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado y en las realizaciones preferidas reveladas dentro de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1.** Ha sido modificada, de manera que define una proteína de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido, dicha modificación está soportada en el capítulo descriptivo en las páginas: pág. 13, líneas 13-25 a pág. 14, líneas 1-4; pág. 117, líneas 4 a 14; pág. 11, líneas 15-16; pág. 10, líneas 6-7; y en la información contenida en las tablas 2, 3, 4 y 7.
- **Nueva Reivindicación 2.** Ha sido modificada, de manera que define específicamente la proteína de unión de la reivindicación 1, dicha modificación está soportada en el capítulo descriptivo en las páginas: pág. 13, líneas 13-25 a pág. 14, líneas 1-4; pág. 117, líneas 4 a 14; pág. 11, líneas 15-16; pág. 10, líneas 6-7; y en la información contenida en las tablas 2, 3, 4 y 7.
- **Nueva Reivindicación 3.** Ha sido modificada, de manera que define más específicamente la proteína de unión de la reivindicación 1, dicha modificación está soportada en la página 13, líneas 13-25 del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 4.** Ha sido modificada, de manera que define aún más específicamente la proteína de unión de la reivindicación 1, dicha

modificación está soportada en la información contenida en la tabla 2 del capítulo descriptivo.

- **Nueva Reivindicación 5.** Ha sido modificada, dicha modificación está soportada en la información contenida en las páginas: 5, línea 5 hasta la página 54, línea 5; y en las tablas 12 a 77 del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 6.** Ha sido modificada, dicha modificación está soportada en la información contenida en la página 14, líneas 1 a 14 del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 7.** Ha sido modificada, dicha modificación está soportada en la información contenida en las páginas 12, líneas 1 a 18, y pág. 56 líneas 12 a 17 del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 8.** Ha sido modificada, dicha modificación está soportada en la información contenida en la página 65, líneas 1 a 5 del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 9.** Ha sido modificada, dicha modificación está soportada en la información contenida en la página 65, líneas 5 a 9 del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 10.** Ha sido modificada, dicha modificación está soportada en la información contenida en la página 65, líneas 9 a 11 del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 11.** Ha sido modificada, dicha modificación está soportada en la información contenida en la página 65, líneas 11 a 16 del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 12.** Ha sido modificada, dicha modificación está soportada en la información contenida en las páginas 68, línea 17 hasta pág. 69 línea 15 del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 13.** Ha sido modificada, dicha modificación está soportada en la información contenida en la página 66, líneas 3 a 5 del capítulo descriptivo.

- **Nueva Reivindicación 14.** Ha sido modificada, dicha modificación está soportada en la información contenida en la página 66, líneas 5 a 12 del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 15.** Ha sido modificada, dicha modificación está soportada en la información contenida en la página 66, líneas 15 a 25 del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 16.** Ha sido modificada, dicha modificación está soportada en la información contenida en la página 67, líneas 1 a 5 del capítulo descriptivo.
- **Nueva Reivindicación 17.** Ha sido modificada, dicha modificación está soportada en la información contenida en las páginas 202, línea 14 hasta pág. 203 línea 10 del capítulo descriptivo.

En vista de lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **17 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las enseñanzas de la descripción.

Consecuentemente me permito señalar que este nuevo capítulo reivindicatorio presentado para la solicitud de patente en cuestión no amplía de manera alguna el alcance de la invención presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. **OPOSICIÓN INTERPUESTA POR TECNOQUÍMICAS S.A.**

En relación con el escrito de Oposición presentado por el Doctor José Luis Reyes Villamizar, en calidad de apoderado de la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A., me permito resaltar que las objeciones allí presentadas son el resultado de una incorrecta interpretación del arte previo, lo que hace sean totalmente infundados los argumentos allí expuestos, tal como se demostrará a continuación.

4.1. **Objeciones con respecto a la claridad, concisión y soporte de la solicitud.**

En primer lugar el Opositor señala que la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carece de claridad, concisión y sustento en

la descripción, toda vez que este supuestamente reclama una fórmula general para un anticuerpo que permite una variación irrazonable de aminoácidos, moléculas químicas enlazadoras y sustituyentes funcionales.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, la reclamación se centra en las realizaciones preferidas de la invención, las cuales especifican proteínas de unión que comprenden una estructura definida, capaz de unirse a EGFR y a otro objetivo.

Es así como, el nuevo capítulo reivindicatorio incluye proteínas de unión que comprenden secuencias específicas de CDRs y/o dominio variable, las cuales proporcionan sitios de unión funcionales, capaces de unirse a EGFR y otro objetivo; y además especifica la cinética de unión al objetivo para cada una de las proteínas.

Por lo tanto, en vista del nuevo capítulo reivindicatorio es notorio que la materia reclamada está únicamente dirigida a proteínas de unión con unas características técnicas claramente definidas y enteramente soportadas en el capítulo descriptivo presentado, tal y como se detalla en el numeral 3. del presente memorial, lo cual hace que NO permita una variación irrazonable de aminoácidos, moléculas químicas enlazadoras y sustituyentes funcionales, tal y como lo sugiere el Opositor.

De esta manera, queda claro que la solicitud en estudio cumple a cabalidad con lo preceptuado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000, y la Oposición interpuesta por el Doctor Reyes Villamizar a este respecto carece completamente de fundamento.

Por otra parte, el Opositor menciona que la presente solicitud da lugar a un número elevado de posibles invenciones que no se relacionan entre sí, sin embargo, el hecho de que las reivindicaciones contengan o no un elemento técnico común se evalúa con respecto a la novedad y al nivel inventivo, y teniendo en cuenta que en este caso la combinación de los objetivos a los cuales van dirigidas las proteínas de unión, así como las secuencias y la cinética de unión, son nuevos y tienen mérito inventivo, se concluye que la invención de ninguna manera está abarcando invenciones distintas.

4.2 **Objeciones con respecto a la Novedad de la solicitud.**

En primer lugar el Opositor señala que la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio actualmente presentado sería anticipada por las enseñanzas del documento **US2007/0071675**, toda vez que este supuestamente revela todo lo descrito por la solicitud en estudio.

En este sentido es importante aclarar que si bien el documento **US2007/0071675** se refiere a proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas, y a sus usos la prevención y / o tratamiento de enfermedades inflamatorias y otras agudas y crónicas, **NO hace referencia a las proteínas de unión que contengan las secuencias específicas de CDRs y/o dominios variables**, tal y como se detalla en la presente solicitud.

En conexión con lo anterior me permito dirigir la atención del señor Examinador sobre el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, en el cual están claramente definidas las proteínas de unión a través de las secuencias de los CDRs y/o dominios variables que proporcionan sitios de unión funcionales capaces de unirse a EGFR y otro objetivo, así como la cinética de unión al objetivo para las proteínas de unión que se definen.

Además, me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que dentro del ámbito de las patentes es aceptado que una reivindicación que reclama un compuesto particular solo puede ser anticipada si el arte previo revela exactamente el mismo compuesto. Por lo tanto, si existen diferencias estructurales entre el compuesto reclamado y aquel del arte previo, no puede considerarse como afectado el requisito de novedad.

Como consecuencia de lo anterior, y teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, es evidente que el citado documento **US2007/0071675** no puede anticipar la presente invención, y por lo tanto la solicitud en estudio cumple a cabalidad con lo preceptuado por el Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000, y la Oposición interpuesta por el Doctor Reyes Villamizar carece completamente de fundamento.

4.3 **Objeciones con respecto al Nivel Inventivo de la solicitud.**

De otra parte, el Opositor asegura que la solicitud en estudio sería evidente a partir de las revelaciones de los documentos **US 2007/0071675, WO 2005120557 y US 2003/0039645.**

Así mismo asegura que habría sido obvio para una persona versada en la materia utilizar un dominio variable dual (VD) dependiendo del antígeno a enlazar en cada caso e introducirlo en la fórmula del anticuerpo presentado en D1 y así obtener el anticuerpo dual de la solicitud.

En este sentido, me permito indicar que tal y como se discutió en el numeral 4.2, el documento **US2007/0071675 NO enseña o sugiere las proteínas de unión que comprenden las secuencias específicas de CDRs o dominios variables capaces de unirse a EGFR y a un segundo objetivo.**

Por su parte los documentos WO 2005120557 y US 2003/0039645, además de no subsanar las diferencias entre la invención y el documento US2007/0071675, tampoco divulgan secuencias específicas de CDRs o dominios variables que se unan específicamente a EGFR.

De esta forma, para el caso de la presente solicitud, es evidente que a partir de las enseñanzas de los documentos US 2007/0071675, WO 2005120557 y US 2003/0039645 solos o en combinación no "salta a la vista de manera clara y directa" una molécula de proteína de unión con las secuencias para los dominios variables, que en la presente invención se detallan, incluyendo las que se unen específicamente a EGFR; así como también es claro que a partir de dichos documentos no se tiene "certeza clara y manifiesta" de que dicha proteína de unión efectivamente produciría la cinética de unión que claramente se especifica.

Consecuentemente, la solicitud en estudio no es una simple combinación de los documentos US 2007/0071675, WO 2005120557 y US 2003/0039645, como lo asegura el Doctor Reyes Villamizar, y por lo tanto resulta innegable que la solicitud en estudio se ajusta completamente a lo preceptuado por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. OPOSICIÓN INTERPUESTA POR LAFRANCOL, S.A.

Con respecto al escrito de Oposición presentado por la sociedad LAFRANCOL S.A por medio de su apoderado, el Doctor Tito Noé Parra Murillo, me permito resaltar que las objeciones allí presentadas carecen de fundamento, toda vez que el Opositor interpreta de manera incorrecta el arte previo referenciado en dicho escrito de Oposición, tal como se expondrá a continuación.

Ahora bien, con respecto al ya referenciado escrito de Oposición, la lectura de dicho documento permite concluir que el Doctor Parra Murillo fundamenta su

acción en un supuesto incumplimiento de los requisitos de patentabilidad por parte de la presente solicitud afirmando en este sentido que: *"la solicitud de la referencia incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, estos son: Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación industrial"*.

Sobre este particular me permito manifestar que el Opositor claramente realiza una interpretación errónea del objeto de la presente solicitud, y este hecho, sumado a su desconocimiento de la legislación y la práctica en materia de patentes, lo lleva a presentar objeciones que carecen completamente de fundamento.

A continuación me permito discutir los argumentos expuestos por el Doctor Parra Murillo, con el fin de comprobar que dichas objeciones son infundadas y que la presente solicitud cumple a cabalidad con todos los requerimientos de patentabilidad exigidos por la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

5.1 Objeto de la presente solicitud.

Como se expuso anteriormente, el ya referenciado escrito de Oposición muestra claramente que el Doctor Parra Murillo desconoce totalmente el objeto de la presente solicitud, por lo tanto, es pertinente antes de brindar argumentos en relación a las objeciones presentadas, exponer brevemente las principales características de la materia revelada por la solicitud en estudio.

De esta forma, me permito resaltar que la presente invención se refiere a **proteínas de unión que comprenden secuencias específicas de CDRs y/o dominio variable, las cuales proporcionan sitios de unión funcionales, capaces de unirse a EGFR y otro objetivo**; y además especifica la cinética de unión al objetivo para cada una de las proteínas.

5.2 Objeciones respecto a la Novedad de la presente invención.

Ahora bien, en su escrito de Oposición el Doctor Parra Murillo afirma que la solicitud en estudio carecería de novedad, toda vez que según su análisis esta se refiere a "composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden proteínas e unión polivalente y multiespecíficas diseñadas y los métodos de fabricación" lo que según su análisis "son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica", señalando además que "no existe ninguna novedad sobre estos preceptos".

A este respecto me permito llamar la atención a ese Despacho a que estos señalamientos son prueba fehaciente del desconocimiento que posee el Opositor con respecto a la presente invención y a la forma correcta de realizar el análisis de la novedad de una solicitud de patente.

En primer lugar, el Opositor señala que la solicitud se centra en "composiciones y combinaciones farmacéuticas" cuando claramente el objeto principal de la invención son las proteínas de unión que comprenden secuencias específicas de CDRs y/o dominio variable, las cuales proporcionan sitios de unión funcionales, capaces de unirse a EGFR y otro objetivo, tal como lo muestra la reivindicación 1 de la solicitud en estudio, y como se discutió en el numeral anterior de este mismo memorial.

Adicionalmente, el Opositor manifiesta que "las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia implícitamente" involucran "sutilmente" agentes como Cetuximab y Nimotuzumab", los cuales son conocidos dentro del estado del arte, y proporciona como prueba copia de su registro en el libro de consulta "The Merck Index".

Así mismo, el Doctor Parra Murillo hace referencia a un número de publicación internacional el cual contendría el agente Cetuximab, afirmando que "no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas".

En conexión con lo anterior me permito resaltar que este señalamiento indica de manera manifiesta cómo el Doctor Parra Murillo no solo interpreta de manera incorrecta el alcance de la invención, sino que además hace afirmaciones con respecto a la patentabilidad de la solicitud en estudio que carecen totalmente de fundamento técnico o jurídico.

Es así como el Opositor parece ignorar el hecho que la invención no se relaciona de ninguna manera con los mencionados agentes Cetuximab y Nimotuzumab sino con proteínas de unión que comprenden secuencias específicas de CDRs y/o dominio variable, las cuales proporcionan sitios de uniones funcionales, capaces de unirse a EGFR y a otro objetivo.

De igual forma, una prueba de este desconocimiento del Opositor sobre el objeto de la invención la constituye uno de los documentos que anexa este para supuestamente probar la falta de novedad de la invención, el cual es una

descripción de Cetuximab tomada de un documento de consulta muy conocido y empleado en el campo técnico de la invención como lo es "The Merck Index".

Al suministrar este sustento para sus argumentaciones, el Opositor demuestra el poco conocimiento que tiene con respecto a la invención y de cómo debe realizarse la interpretación del alcance de la reclamación de una solicitud de patente, toda vez que se refiere a la divulgación previa de moléculas que hacen parte del estado de la técnica hace muchos años, pero que no se relacionan de ninguna manera con el objeto de la presente solicitud.

Así, como se expuso anteriormente, la solicitud de ninguna manera pretende reclamar los mencionados agentes Cetuximab y Nimotuzumab, toda vez que estos no son en lo absoluto objeto de la invención, y efectivamente ya hacen parte del estado de la técnica, sino que la solicitud en estudio hace referencia a dichos agentes cuando se refiere a que los mAbs madre también se pueden seleccionar de varios anticuerpos terapéuticos aprobados para el uso en ensayos clínicos, o en el desarrollo para uso clínico, tal como se revela de manera clara y explícita en las páginas 171 a 178 de la descripción de la solicitud.

Más aun, el capítulo reivindicatorio modificado de acuerdo a lo expuesto en el numeral 3 del presente memorial, no hace referencia alguna a los mencionados agentes Cetuximab y Nimotuzumab lo que demuestra que dichos compuestos no hacen parte fundamental de la presente invención.

Por otro lado, considero pertinente resaltar que una prueba adicional del desconocimiento de la práctica común en patentes que posee el Doctor Parra Murillo, lo constituye el hecho que en su escrito de Oposición manifiesta que el compuesto Cetuximab obtuvo derecho patentario concedido por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, citando publicaciones internacionales como la WO9640210.

En este sentido me permito señalar que de manera evidente el Opositor ignora que si bien la OMPI es el organismo de las Naciones Unidas dedicado a fomentar y facilitar la protección e intercambio de la propiedad intelectual en el mundo, dentro de las patentes cumple únicamente la función de la coordinación y gerencia internacional del sistema PCT, pero no concede por sí misma ningún tipo de beneficio patentario.

Consecuentemente, el Opositor claramente desconoce que una publicación de una solicitud de patente por la OMPI no se constituye en una patente

concedida, sino en una parte del trámite de una solicitud siguiendo el tratado PCT, y por lo tanto una publicación como la citada WO9640210 no implica ningún "derecho patentario" como lo señala el Doctor Parra murillo.

En vista de todo lo anteriormente expuesto, es claro que el Opositor no sólo expone argumentos sin ningún fundamento técnico ni jurídico, sino que además ignora por completo la práctica de patentes.

De otra parte, se ha demostrado en el presente memorial que el objeto de la presente invención son proteínas de unión que comprenden secuencias específicas de CDRs y/o dominio variable, las cuales proporcionan sitios de unión funcionales, capaces de unirse a EGFR y otro objetivo, las cuales no han sido revelados de ninguna manera por el arte previo, materia que es totalmente novedosa frente al estado del arte más próximo, y que hace que la solicitud en estudio cumpla a cabalidad con lo exigido por los Artículos 14 y 16 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto resulta infundada la oposición que en este sentido presentó el Doctor Parra Murillo.

5.3 **Objeciones respecto al Nivel inventivo de la presente solicitud.**

Por otro lado, según el criterio del Opositor, al ser las composiciones farmacéuticas de la invención "prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica", no podría reconocerse el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

Sobre este particular me permito resaltar que la presente invención no hace referencia a las combinaciones mencionadas por el Opositor sino a proteínas de unión que comprenden secuencias específicas de CDRs y/o dominio variable, las cuales proporcionan sitios de unión funcionales, capaces de unirse a EGFR y otro objetivo

Adicionalmente, el Opositor menciona que frente al documento US2007/0071675, la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo. Sin embargo, como se argumenta en el numeral 4.3 del presente memorial, a partir de las enseñanzas del documento US 2007/0071675 solo o en combinación no "salta a la vista de manera clara y directa" las moléculas de proteínas de unión de la presente solicitud.

Consecuentemente, es claro que la oposición presentada por el Doctor Parra Murillo es totalmente infundada y que la presente solicitud se enmarca

completamente dentro de lo estipulado por los Artículos 14 y 18 de la Decisión 486.

5.4 Consideraciones respecto a la Aplicación Industrial de la invención.

Finalmente, el Opositor indica que: "puede observarse que la solicitud en comento pretende reivindicar combinaciones, las cuales no se consideran invenciones", señalando posteriormente que la solicitud carecería también de aplicación industrial.

En relación con lo anterior me permito señalar que claramente el Opositor mezcla conceptos distintos para realizar una objeción que carece totalmente de fundamento.

En este sentido me permito llamar la atención a ese Despacho a dos puntos importantes: el primero de ellos que el capítulo reivindicatorio modificado presentado adjunto a este memorial, no se refiere de ninguna manera a combinaciones farmacéuticas. El segundo, que aún cuando algunas reivindicaciones de una solicitud de patente se refirieran a dichas combinaciones farmacéuticas, no sería correcto afirmar que dichas solicitudes no pueden ser consideradas no patentables y mucho menos que carecen de aplicación industrial,

Consecuentemente, la afirmación realizada por el Opositor con respecto a la aplicación industrial de la solicitud en estudio a todas luces es incorrecta, toda vez que el aporte realizado por la invención lo constituyen nuevos productos como son las proteínas de unión que comprenden secuencias específicas de CDRs y/o dominio variable, las cuales proporcionan sitios de unión funcionales, capaces de unirse a EGFR y a otro objetivo.

Como consecuencia de todos estos hechos, es evidente que la presente invención se refiere a productos que tienen aplicación dentro de la industria farmacéutica, cumpliendo así las exigencias del Artículo 14 de la Decisión Andina 486 y por lo tanto, la objeción que presenta el Opositor en este sentido es totalmente infundada.

6. **CONCLUSIÓN**

Para finalizar, me permito resaltar que los argumentos anteriormente expuestos han demostrado de manera incontrovertible que los escritos de Oposición presentados por las sociedades **TECNOQUÍMICAS, S.A.** y **LAFRANCOL, S.A.**, con respecto a la presente solicitud están basadas en interpretaciones erróneas tanto de la invención como del arte previo, y que las objeciones presentadas en el escrito de Oposición son totalmente infundadas.

Es así como a la luz de los mencionados argumentos discutidos en el presente memorial, es completamente claro que se han desvirtuado de manera contundente todos y cada uno de los argumentos expuestos por las sociedades **TECNOQUÍMICAS, S.A.** y **LAFRANCOL, S.A.** en los señalados documentos de oposición.

7. Anexo me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **184** a **188** de la descripción, que sustituyen a las actualmente presentadas;
- (ii) Copia de las páginas **437** a **466** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, constituido por **17** reivindicaciones, modificadas como se expuso en el presente memorial;
- (iii) Recibo número 13-0035205, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (iv) Recibo número 13-0035156, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa correspondiente a las reivindicaciones **11** a **17**.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted declarar infundadas las Oposiciones presentadas por **TECNOQUÍMICAS, S.A.** y **LAFRANCOL, S.A.** y estudiar la presente solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

en la tabla 2, en cualquier orientación.

Tabla 2: Lista de secuencias de aminoácido de las regiones de VH y VL de los anticuerpos para generar las DVD-Igs

SEC ID NO.	ID. UNICA ABT	REGIÓN DE PROTEÍNA	SECUENCIA 1234567890123456789012345678901234567890
27	AB002VH	VH CD3	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQR PGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFCDKATLTDDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTTLTVSS

SEC ID NO.	ID. UNICA ABT	REGIÓN DE PROTEÍNA	SECUENCIA 1234567890123456789012345678901234567890
28	AB002VL	VL CD3	QIVLTQSPAIMASASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSG TSPKRWIYDTSKVASGVPPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAE DAATYYCQQWSSNPLTFGSGTKLEINR
29	AB005VH	VH RON	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARFSGWPNYYYYYGM DVWGQGT TV TVSS
30	AB005VL	VL RON	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGFN YVDW YLQKPGQSPHLLIYFGSYRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVG VYYCMQALQTPPWTFGQGTKVEIRR
31	AB011VH	VH IGF1R	EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSSYAMN WVRQA PGKGLEWVSAISGSGGTTFYADSVKGRFTISRDN SRTTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDLGWSDSYYYYYGM DVWGQGT T TVSS
32	AB011VL	VL IGF1R	DIQMTQFPSSLSASVGDRV TITCRASQGIRNDLGWYQQKP GKAPKR LIYAASRLHRGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQP EDFATYYCLQHNSYPCSFQGQGTKLEIKR
33	AB012VH	VH HGF	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDEYNSGWYVLF DYWGQGT LTV SS
34	AB012VL	VL HGF	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSWLAWYQQKP GKAPNLLIYEASSLQSGVPSRF GSGSGTDFTLT ISSLQP EDFATYYCQQANGFPWTFGQGTKVEIKR
35	AB014VH	VH VEGF (SEC.1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMN WVRQA PGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAY LQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSH WYFDVWGQGT LVT VSS
36	AB014VL	VL VEGF (SEC.1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCSASQDISNYLNWYQQKP GKAPKVL IYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQP EDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKR

SEC ID NO.	ID. UNICA ABT	REGIÓN DE PROTEÍNA	SECUENCIA 1234567890123456789012345678901234567890
37	AB015VH	VH DLL-4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDNWISWVRQA PGKGLEWVGYYISPNSGFTYYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARDNFGGYFDYWGGQGLTVTVSS
38	AB015VL	VL DLL-4	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKP GKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYTGTVTFTGQGTKVEIKR
39	AB033VH	VH EGFR (SEC.1)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQS PGKGLEWLGVIWISGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSKQVFF KMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGGQGLTVTVSA
40	AB033VL	VL EGFR (SEC.1)	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRT NGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES EDIADYYCQNNNNWPTTFGAGTKLELKR
41	AB047VL	VH PLGF	QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYINWVKLA PGQGLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTIDTSSSTAY MQLSSTSEDVAVYFCVRDSPFFDYWGQGLTLTVSS
42	AB047VH	VL PLGF	DIVLTQSPDSLAVSLGERVTMNCSSQSLNLSGMRKSFLA WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLT ISSVQAEDVAVYYCKQSYHLFTFGSGTKLEIKR
43	AB059VH	VH-RGMa	EVQLVESGGGLVQPGSSSLKSLCVASGFTFSNYGMNWIRQA PKKGLEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDNKNTLY LEMNSLRSEDAIYYCAKGTTPDYWGQGMVTVSS
44	AB059VL	VL-RGMa	DVVLQTQTPVSLSVTLGDQASMSCRSSQSLEYSAGYTFLEW FLQKPGQSPQLLIYEVSNRFGVDPDRFIGSGSGTDFTLKI SRVEPEDLGVIYCFQATHDPLTFTGSGTKLEIKR
45	AB062VH	VH ErbB3 (SEC.1)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQP PGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVETSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLTVTVSS
46	AB062VL	VL ErbB3 (SEC.1)	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYLA WYQQNPGQPPLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQYYSTPRTFTGQGTKVEIKR

SEC ID NO.	ID. UNICA ABT	REGIÓN DE PROTEÍNA	SECUENCIA 1234567890123456789012345678901234567890
47	AB063VH	VH ErbB3 (SEC.2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQA PGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMTVTSS
48	AB063VL	VL ErbB3 (SEC.2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKP GKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP EDIATYNCQQCENFPITFGQGTREIKR
49	AB064VH	VH EGFR (SEC.2)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSISDFAWNWRQ PPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFF LKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGLTVTVSS
50	AB064VL	VL EGFR (SEC.2)	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKP GKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYCVQYAFPWTFGGGKLEIKR
51	AB067VH	VH ErbB3 (SEC.3)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQA PGKGLEWVSSISSSGGWTLYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATIFDYWGQGLTVTVSS
52	AB067VL	VL ErbB3 (SEC.3)	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNVVSQYQQ HPGKAPKLLIYEVSQRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL QTEDEADYYCCSYAGSSIFVIFGGGKVTVLG
53	AB070VH	VH VEGF (SEC.2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQA PGKGLEWVAGITPAGGYTTYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGLTVTVSS
54	AB070VL	VL VEGF (SEC.2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKP GKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFATYYCQSYTTPPTFGQGTKVEIKR
55	AB071VH	VH VEGF (SEC.3)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTINASWIHWVRQA PGKGLEWVGAIYPYSGYTNYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGHSTSPWAMDYWGQGLTVTVS S
56	AB071VL	VL VEGF (SEC.3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRRLAWYQQKP GKAPKLLIYAASNLAGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFATYYCQSNSTPLTFGQGTKVEIKR

SEC ID NO.	ID. UNICA ABT	REGIÓN DE PROTEÍNA	SECUENCIA 1234567890123456789012345678901234567890
57	AB059VH	VH-RGMa	EVQLVESGGGLVQPGSSSLKLSCLVASGFTFSNYGMNWIRQA PKKGLEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LEMNSLRSEDTAIYYCAKGTTPDYWGQGVMVTVSS
58	AB059VL	VL-RGMa	DVVLTPVSLSVTLGDAQSMSCRSSQSLEYS DGYTFLEW FLQKPGQSPQLLIYEVS NRFGV PDRFIGSGSGTDFTLKI SRVEPEDLGVIYCFQATHDPLTFGSGTKLEIKR
323	AB122VH	VH EGFR (SEC.3)	QVQLQESGPGLVKPSQTL SLTCTVSGYSITS DYAWN WIRQ PPGKGLEWMGYISYSGNTRYNPSLKS RITISRDT SKNQFF LKLNSVTAADTATYYCATAGRGFPYWGQGT LVTVSS
324	AB122VL	VL EGFR (SEC.3)	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTIT CHSSQDINS NIGWLQQKP GKSFKGLIYHGTNLDGVP SRFGSGSGTDYTLT ISSLQP EDFATYYCVQYGQFPWTFGGG TKLEIKR
325	AB123VH	VH EGFR (SEC.4)	QVQLQESGPGLVKPSQTL SLTCTVSGYSITS DYAWN WIRQ PPGKGLEWMGYISYSANTRYNPSLKS RITISRDT SKNQFF LKLNSVTAADTATYYCATAGRGFPYWGQGT LVTVSS
326	AB123VL	VL EGFR (SEC.4)	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTIT CHSSQDIS NIGWLQQKP GKSFKGLIYHGTNLEDGVP SRFGSGSGTDYTLT ISSLQP EDFATYYCVQYGQFPWTFGGG TKLEIKR
327	AB124VH	VH EGFR (SEC.5)	QVQLQESGPGLVKPSQTL SLTCTVSGYSITS DYAWN WIRQ PPGKGLEWMGYISYSGNTRYNPSLRS RITISRDT SKNQFF LKLNSVTAADTATYYCATAGRGFPYWGQGT LVTVSS
328	AB124VL	VL EGFR (SEC.5)	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTIT CHSSQDINS NIGWLQQKP GKSFKGLIYHGTNLDGVP SRFGSGSGTDYTLT ISSLQP EDFATYYCVQYGQFPWTFGGG TKLEIKR
330	AB095VH	VH Tetanus Toxoid	EVQLLESGGDLVRPGSLRLSCAASGFSFSRYGMSWVRQA PGKGLDWVAHISASAGATYYADSVKGRFTISRDN SKNTLF LQMNNLRADDTAIYYCAKGGKQWLIPWFDPWGQGT LVTVS S
331	AB095VL	VL Tetanus Toxoid	IQMTQSPSSVSASV GDRVTIACRASQDIS DRLAWYQQKPG KVPKVLIIYGASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLT INSLQPE DFATYYCQQA NSFPLTFGGG TKVEMKR

La descripción detallada de las moléculas de DVD-Ig específicas capaz de unir objetivos específicos, y los métodos para hacer las mismas, se proporciona en la sección posterior de los ejemplos.

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido, cada una de las cuales comprende independientemente $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, en donde;

VD1 es un primer dominio variable;

VD2 es un segundo dominio variable;

C es un dominio constante;

X1 es un enlace con la condición de que no sea CH1;

X2 es una región Fc;

n es 0 o 1,

en donde, los dominios VD1 en la primera y segunda cadenas de polipéptido forman un primer sitio funcional de unión al objetivo y los dominios VD2 en la primera y segunda cadenas de polipéptido forman un segundo sitio funcional de unión al objetivo, y en donde la proteína de unión es capaz de unirse a:

a. EGFR y CD3, en donde:

1) el dominio variable que forma un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprende:

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 49 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 50,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 323 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 324,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 325 y tres CDRs de

secuencia SEQ ID NO: 326, o

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 327 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 328, y

la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 157.62 nM como se mide por ELISA de enlace directo y /o con un IC50 de a lo más 16pM como se mide por actividad rCTL, y

- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para CD3 comprenden tres CDRs de SEQ ID NO: 27 y tres CDRs de SEQ ID NO: 28;

b. EGFR y IGF1R, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden:

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 49 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 50,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 323 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 324,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 325 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 326, o

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 327 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 328,

y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 286.41 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y

- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para IGFR1 comprenden tres CDRs de SEQ ID NO: 31 y tres CDRs de SEQ ID NO: 32 y la proteína de unión es capaz de unirse a IGFR1 con un EC50 de a lo sumo 78.58 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

c. EGFR y RON, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden:
tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 49 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 50,
tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 323 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 324,
tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 325 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 326, o
tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 327 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 328,

y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 29.93 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y

- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para RON comprenden tres CDRs de SEQ ID NO: 29 y tres CDRs de SEQ ID NO: 30 y la proteína de unión es capaz de unirse a RON con un EC50 de a lo sumo

24.99 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

d. EGFR y HGF, en donde:

1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden:

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 49 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 50,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 323 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 324,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 325 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 326, o

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 327 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 328,

y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 332.05 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y

2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para HGF comprenden tres CDRs de SEQ ID NO: 33 y tres CDRs de SEQ ID NO: 34 y la proteína de

unión es capaz de unirse a HGF con un EC50 de a lo sumo 159.04 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

e. EGFR y VEGF, en donde:

1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden:

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 49 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 50,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 323 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 324,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 325 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 326, o

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 327 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 328,

y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 561.59 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y

2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para VEGF comprenden:

tres CDRs de SEQ ID NO: 35 y tres CDRs de SEQ ID NO: 36,

tres CDRs de SEQ ID NO: 53 y tres CDRs de SEQ ID NO: 54, o

tres CDRs de SEQ ID NO: 55 y tres CDRs de SEQ ID NO: 56,

y la proteína de unión es capaz de unirse a VEGF con un EC50 de a lo sumo 528.26 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

f. EGFR y Erb33, en donde:

1) los dominios variables que forman un sitio funcional de

unión al objetivo para EGFR comprenden:

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 49 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 50,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 323 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 324,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 325 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 326, o

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 327 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 328,

y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 726.39 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y

2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para Erb33 comprenden:

tres CDRs de SEQ ID NO: 45 y tres CDRs de SEQ ID NO: 46,

tres CDRs de SEQ ID NO: 47 y tres CDRs de SEQ ID NO: 48, o

tres CDRs de SEQ ID NO: 51 y tres CDRs de SEQ ID NO: 52,

y la proteína de unión es capaz de unirse a Erb33 con un EC50 de a lo sumo 485.26 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

g. EGFR y DLL-4, en donde:

1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden:

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 39 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 40,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 49 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 50,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 323 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 324,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 325 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 326, o

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 327 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 328,

y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 189.14 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y

2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para DLL-4 comprenden tres CDRs de SEQ ID NO: 37 y tres CDRs de SEQ ID NO: 38 y la proteína de unión es capaz de unirse a DLL-4 con un EC50 de a lo sumo 4.01 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

h. EGFR y PLGF, en donde:

1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden:

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 39 y tres CDRs de

secuencia SEQ ID NO: 40,
tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 49 y tres CDRs de
secuencia SEQ ID NO: 50,
tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 323 y tres CDRs de
secuencia SEQ ID NO: 324,
tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 325 y tres CDRs de
secuencia SEQ ID NO: 326, o
tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 327 y tres CDRs de
secuencia SEQ ID NO: 328,
y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un
EC50 de a lo sumo 119.88 nM como se mide por ELISA de enlace
directo, y

2) los dominios variables que forman un sitio funcional de
unión al objetivo para PLGF comprenden tres CDRs de SEQ
ID NO: 41 y tres CDRs de SEQ ID NO: 42 y la proteína de
unión es capaz de unirse a PLGF con un EC50 de a lo sumo
0.74 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

o

i. EGFR y EGFR, en donde:

1) los dominios variables que forman un sitio funcional de
unión al objetivo para EGFR comprenden:
tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 39 y tres CDRs de
secuencia SEQ ID NO: 40,
tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 49 y tres CDRs de
secuencia SEQ ID NO: 50,

tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 323 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 324,
 tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 325 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 326, o
 tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 327 y tres CDRs de secuencia SEQ ID NO: 328, y

- 2) la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 6.83 nM como se mide por ELISA de enlace directo y/o con una KD de a lo sumo 4.20E-08 M como se mide por resonancia de plasmón superficial.

2. Una proteína de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido, cada una de las cuales comprende independientemente VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n , en donde

VD1 es un primer dominio variable;

VD2 es un segundo dominio variable;

C es un dominio constante;

X1 es un enlace con la condición de que no sea CH1;

X2 es una región Fc;

n es 0 o 1,

en donde los dominios VD1 en la primera y segunda cadenas de polipéptido forman un primer sitio funcional de unión al objetivo y los dominios VD2 en la primera y segunda cadenas de polipéptido forman un segundo sitio funcional de unión al objetivo, y en donde

la proteína de unión es capaz de unirse a:

a. EGFR y CD3, en donde:

- 1) Los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden una secuencia seleccionada de un grupo que consiste de SEQ ID NOs: 49, 50, y 323 a 328, y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 6.83 nM como se mide por ELISA de enlace directo y/o con una KD de a lo sumo 4.20E-08 M como se mide por resonancia de plasmón superficial, y
- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para CD3 comprenden la secuencia SEQ ID NO: 27 y/o SEQ ID NO: 28;

b. EGFR y IGF1R, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden una secuencia seleccionada de un grupo que consiste de SEQ ID NOs: 49, 50, y 323 a 328 y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 286.41 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y
- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para IGF1R comprenden la secuencia SEQ ID NO: 31 y/o SEQ ID NO: 32 y la proteína de unión es

capaz de unirse a IGFR1 con un EC50 de a lo sumo 78.58 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

c. EGFR y RON, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden una secuencia seleccionada de un grupo que consiste de SEQ ID NOs: 49, 50, y 323 a 328 y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 29.93 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y
- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para RON comprenden la secuencia SEQ ID NO: 29 y/o SEQ ID NO: 30 y la proteína de unión es capaz de unirse a RON con un EC50 de a lo sumo 24.99 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

d. EGFR y HGF, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden una secuencia seleccionada de un grupo que consiste de SEQ ID NOs: 49, 50, y 323 a 328 y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 332.05 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y
- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para HGF comprenden la secuencia SEQ

ID NO: 33 y/o SEQ ID NO: 34 y la proteína de unión es capaz de unirse a HGF con un EC50 de a lo sumo 159.04 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

e. EGFR y VEGF, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden una secuencia seleccionada de un grupo que consiste de SEQ ID NOs: 49, 50, y 323 a 328 y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 561.59 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y
- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para VEGF comprenden una secuencia seleccionada de un grupo que consiste de SEQ ID NO: 35, 36 y 53 a 56 y la proteína de unión es capaz de unirse a VEGF con un EC50 de a lo sumo 528.26 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

f. EGFR y Erb33, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden una secuencia seleccionada de un grupo que consiste de SEQ ID NOs: 49, 50, y 323 a 328 y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 726.39 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y

- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para Erb33 comprenden una secuencia seleccionada de un grupo que consiste de SEQ ID NO: 45 a 48 y 51-52 y la proteína de unión es capaz de unirse a Erb33 con un EC50 de a lo sumo 485.26 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

g. EGFR y DLL-4, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden una secuencia seleccionada de un grupo que consiste de SEQ ID NOs: 39, 40, 49, 50, y 323 a 328 y la proteína de unión es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 189.14 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y
- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para DLL-4 comprenden la secuencia SEQ ID NO: 37 y/o SEQ ID NO: 38 y la proteína de unión es capaz de unirse a DLL-4 con un EC50 de a lo sumo 4.01 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

h. EGFR y PLGF, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden una secuencia seleccionada de un grupo que consiste de SEQ ID NOs: 39, 40, 49, 50, y 323 a 328 y la proteína de unión es capaz de

unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 119.88 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y

- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para PLGF comprenden la secuencia SEQ ID NO: 41 y/o SEQ ID NO: 42 y la proteína de unión es capaz de unirse a PLGF con un EC50 de a lo sumo 0.74 nM como se mide por ELISA de enlace directo;

i. EGFR y EGFR, en donde:

- 1) Cada dominio variable que forma un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprende independientemente una secuencia seleccionada de un grupo que consiste de SEQ ID NOs: 39, 40, 49, 50, y 323 a 328 y es capaz de unirse a EGFR con un EC50 de a lo sumo 6.83 nM como se mide por ELISA de enlace directo, y/o con una KD de a lo sumo 4.20×10^{-8} M como se mide por resonancia de plasmón superficial.

3. Una proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido, en donde:

- a. la primera cadena de polipéptido comprende un primer VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada;

C es un dominio constante de cadena pesada;

X1 es un primer enlazante con la condición de que no sea CH1;

X2 es una región Fc;

n es 0 o 1,

b. la segunda cadena de polipéptido comprende un segundo VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera;

C es un dominio constante de cadena ligera;

X1 es un segundo enlazante con la condición de que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc;

n es 0 o 1,

4. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proteína de unión comprende dominios variables que forman sitios funcionales de unión para:

a. EGFR y CD3, en donde:

1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden

SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50,

SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324,

SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326,o

SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328, y

- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para CD3 comprenden la secuencia SEQ ID NO: 27 y SEQ ID NO: 28;

b. EGFR y IGF1R, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden

SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50,

SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324,

SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326,o

SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328, y

- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para IGFR1 comprenden la secuencia SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 32;

c. EGFR y RON, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden

SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50,

SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324,

SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326,o

SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328, y

- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de

unión al objetivo para RON comprenden la secuencia SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 30;

d. EGFR y HGF, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden
SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50,
SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324,
SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326, o
SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328, y
- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para HGF comprenden la secuencia SEQ ID NO: 33 y SEQ ID NO: 34;

e. EGFR y VEGF, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden
SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50,
SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324,
SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326, o
SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328, y
- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para VEGF comprenden
SEQ ID NO: 35 y SEQ ID NO: 36,
SEQ ID NO: 53 y SEQ ID NO: 54, o

SEQ ID NO: 55 y SEQ ID NO: 56;

f. EGFR y Erb33, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden
SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50,
SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324,
SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326, o
SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328, y
- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para Erb33 comprenden
SEQ ID NO: 45 y SEQ ID NO: 46,
SEQ ID NO: 47 y SEQ ID NO: 48, o
SEQ ID NO: 51 y SEQ ID NO: 52;

g. EGFR y DLL-4, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden
SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 40,
SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50,
SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324,
SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326, o
SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328, y
- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para DLL-4 comprenden la secuencia SEQ

ID NO: 37 y SEQ ID NO: 38;

h. EGFR y PLGF, en donde:

- 1) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden
 SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 40,
 SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50,
 SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324,
 SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326, o
 SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328, y
- 2) los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para PLGF comprenden la secuencia SEQ ID NO: 41 y SEQ ID NO: 42;

o

i. EGFR y EGFR, en donde:

Cada dominio variable que forma un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprende independientemente
 SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 40,
 SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50,
 SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324,
 SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326, o
 SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328.

5. Una proteína de unión, en donde la proteína de unión es capaz de unirse a:

a. EGFR y CD3, y comprende

DVD331 (comprende SEQ ID NO: 123 y SEQ ID NO: 124),

DVD332 (comprende SEQ ID NO: 125 y SEQ ID NO: 126),

DVD773 (comprende SEQ ID NO: 127 y SEQ ID NO: 128),

DVD774 (comprende SEQ ID NO: 129 y SEQ ID NO: 130),

DVD803 (comprende SEQ ID NO: 131 y SEQ ID NO: 132),

DVD804 (comprende SEQ ID NO: 133 y SEQ ID NO: 134),

DVD833 (comprende SEQ ID NO: 135 y SEQ ID NO: 136), o

DVD834 (comprende SEQ ID NO: 137 y SEQ ID NO: 138);

b. EGFR y IGF1R, y comprende

DVD333 (comprende SEQ ID NO: 139 y SEQ ID NO: 140),

DVD334 (comprende SEQ ID NO: 141 y SEQ ID NO: 142),

DVD775 (comprende SEQ ID NO: 143 y SEQ ID NO: 144),

DVD776 (comprende SEQ ID NO: 145 y SEQ ID NO: 146),

DVD805 (comprende SEQ ID NO: 147 y SEQ ID NO: 148),

DVD806 (comprende SEQ ID NO: 149 y SEQ ID NO: 150),

DVD835 (comprende SEQ ID NO: 151 y SEQ ID NO: 152), o

DVD836 (comprende SEQ ID NO: 153 y SEQ ID NO: 154);

c. EGFR y RON, y comprende

DVD325 (comprende SEQ ID NO: 75 y SEQ ID NO: 76),

DVD326 (comprende SEQ ID NO: 77 y SEQ ID NO: 78),

DVD767 (comprende SEQ ID NO: 79 y SEQ ID NO: 80),

DVD768 (comprende SEQ ID NO: 81 y SEQ ID NO: 82),

DVD797 (comprende SEQ ID NO: 83 y SEQ ID NO: 84),

DVD798 (comprende SEQ ID NO: 85 y SEQ ID NO: 86),

DVD827 (comprende SEQ ID NO: 87 y SEQ ID NO: 88), o

DVD828 (comprende SEQ ID NO: 89 y SEQ ID NO: 90);

d. EGFR y HGF, y comprende

DVD335 (comprende SEQ ID NO: 155 y SEQ ID NO: 156),

DVD336 (comprende SEQ ID NO: 157 y SEQ ID NO: 158),

DVD777 (comprende SEQ ID NO: 159 y SEQ ID NO: 160),

DVD778 (comprende SEQ ID NO: 161 y SEQ ID NO: 162),

DVD807 (comprende SEQ ID NO: 163 y SEQ ID NO: 164),

DVD808 (comprende SEQ ID NO: 165 y SEQ ID NO: 166),

DVD837 (comprende SEQ ID NO: 167 y SEQ ID NO: 168), o

DVD838 (comprende SEQ ID NO: 169 y SEQ ID NO: 170);

e. EGFR y VEGF, y comprende

DVD337 (comprende SEQ ID NO: 171 y SEQ ID NO: 172),

DVD338 (comprende SEQ ID NO: 173 y SEQ ID NO: 174),

DVD779 (comprende SEQ ID NO: 175 y SEQ ID NO: 176),

DVD780 (comprende SEQ ID NO: 177 y SEQ ID NO: 178),

DVD809 (comprende SEQ ID NO: 179 y SEQ ID NO: 180),

DVD810 (comprende SEQ ID NO: 181 y SEQ ID NO: 182),

DVD839 (comprende SEQ ID NO: 183 y SEQ ID NO: 184),

DVD840 (comprende SEQ ID NO: 185 y SEQ ID NO: 186),

DVD757 (comprende SEQ ID NO: 235 y SEQ ID NO: 236),

DVD758 (comprende SEQ ID NO: 237 y SEQ ID NO: 238),

DVD789 (comprende SEQ ID NO: 239 y SEQ ID NO: 240),

DVD790 (comprende SEQ ID NO: 241 y SEQ ID NO: 242),

DVD819 (comprende SEQ ID NO: 243 y SEQ ID NO: 244),

DVD820 (comprende SEQ ID NO: 245 y SEQ ID NO: 246),

DVD849 (comprende SEQ ID NO: 247 y SEQ ID NO: 248),

DVD850 (comprende SEQ ID NO: 249 y SEQ ID NO: 250),

DVD759 (comprende SEQ ID NO: 251 y SEQ ID NO: 252),

DVD760 (comprende SEQ ID NO: 253 y SEQ ID NO: 254),

DVD791 (comprende SEQ ID NO: 255 y SEQ ID NO: 256),

DVD792 (comprende SEQ ID NO: 257 y SEQ ID NO: 258),

DVD821 (comprende SEQ ID NO: 259 y SEQ ID NO: 260),

DVD822 (comprende SEQ ID NO: 261 y SEQ ID NO: 262),

DVD851 (comprende SEQ ID NO: 263 y SEQ ID NO: 264), o

DVD852 (comprende SEQ ID NO: 265 y SEQ ID NO: 266);

f. EGFR y Erb33, y comprende

DVD327 (comprende SEQ ID NO: 91 y SEQ ID NO: 92),

DVD328 (comprende SEQ ID NO: 93 y SEQ ID NO: 94),

DVD769 (comprende SEQ ID NO: 95 y SEQ ID NO: 96),

DVD770 (comprende SEQ ID NO: 97 y SEQ ID NO: 98),

DVD799 (comprende SEQ ID NO: 99 y SEQ ID NO: 100),

DVD800 (comprende SEQ ID NO: 101 y SEQ ID NO: 102),

DVD829 (comprende SEQ ID NO: 103 y SEQ ID NO: 104),

DVD830 (comprende SEQ ID NO: 105 y SEQ ID NO: 106),

DVD329 (comprende SEQ ID NO: 107 y SEQ ID NO: 108),
DVD330 (comprende SEQ ID NO: 109 y SEQ ID NO: 110),
DVD771 (comprende SEQ ID NO: 111 y SEQ ID NO: 112),
DVD772 (comprende SEQ ID NO: 113 y SEQ ID NO: 114),
DVD801 (comprende SEQ ID NO: 115 y SEQ ID NO: 116),
DVD802 (comprende SEQ ID NO: 117 y SEQ ID NO: 118),
DVD831 (comprende SEQ ID NO: 119 y SEQ ID NO: 120),
DVD832 (comprende SEQ ID NO: 121 y SEQ ID NO: 122),
DVD755 (comprende SEQ ID NO: 219 y SEQ ID NO: 220),
DVD756 (comprende SEQ ID NO: 221 y SEQ ID NO: 222),
DVD787 (comprende SEQ ID NO: 223 y SEQ ID NO: 224),
DVD788 (comprende SEQ ID NO: 225 y SEQ ID NO: 226),
DVD817 (comprende SEQ ID NO: 227 y SEQ ID NO: 228),
DVD818 (comprende SEQ ID NO: 229 y SEQ ID NO: 230),
DVD847 (comprende SEQ ID NO: 231 y SEQ ID NO: 232), o
DVD848 (comprende SEQ ID NO: 233 y SEQ ID NO: 234);

g. EGFR y DLL-4, y comprende

DVD339 (comprende SEQ ID NO: 187 y SEQ ID NO: 188),

DVD340 (comprende SEQ ID NO: 189 y SEQ ID NO: 190),

DVD781 (comprende SEQ ID NO: 191 y SEQ ID NO: 192),

DVD782 (comprende SEQ ID NO: 193 y SEQ ID NO: 194),

DVD811 (comprende SEQ ID NO: 195 y SEQ ID NO: 196),

DVD812 (comprende SEQ ID NO: 197 y SEQ ID NO: 198),

DVD841 (comprende SEQ ID NO: 199 y SEQ ID NO: 200), o

DVD842 (comprende SEQ ID NO: 201 y SEQ ID NO: 202);

h. EGFR y PLGF, y comprende

DVD341 (comprende SEQ ID NO: 203 y SEQ ID NO: 204),

DVD342 (comprende SEQ ID NO: 205 y SEQ ID NO: 206),

DVD783 (comprende SEQ ID NO: 207 y SEQ ID NO: 208),

DVD784 (comprende SEQ ID NO: 209 y SEQ ID NO: 210),

DVD813 (comprende SEQ ID NO: 211 y SEQ ID NO: 212),

DVD814 (comprende SEQ ID NO: 213 y SEQ ID NO: 214),

DVD843 (comprende SEQ ID NO: 215 y SEQ ID NO: 216), o

DVD844 (comprende SEQ ID NO: 217 y SEQ ID NO: 218);

o

i. EGFR y EGFR, y comprende

DVD321 (comprende SEQ ID NO: 59 y SEQ ID NO: 60),

DVD322 (comprende SEQ ID NO: 61 y SEQ ID NO: 62),

DVD765 (comprende SEQ ID NO: 63 y SEQ ID NO: 64),

DVD766 (comprende SEQ ID NO: 65 y SEQ ID NO: 66),

DVD795 (comprende SEQ ID NO: 67 y SEQ ID NO: 68),

DVD796 (comprende SEQ ID NO: 69 y SEQ ID NO: 70),

DVD825 (comprende SEQ ID NO: 71 y SEQ ID NO: 72), o

DVD826 (comprende SEQ ID NO: 73 y SEQ ID NO: 74).

6. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende dos primeras cadenas de polipéptidos y dos segundas cadenas de polipéptidos, en donde la proteína de unión comprende cuatro sitios funcionales de unión al objetivo.

7. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

a. X1 no es CL;

b. X1 es al menos una secuencia SEQ ID NO: 1 a 26 o una secuencia basada en G/S;

c. La proteína de unión es una proteína de unión cristalizada;

- d. La región Fc es una región Fc de secuencia variante; y/o
- e. la región Fc es de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, o IgD.

8. Un conjugado de proteína de unión que comprende una proteína de unión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, el conjugado de proteína de unión que adicionalmente comprende una molécula de inmunoadhesión, un agente de visualización, un agente terapéutico, o un agente citotóxico.

9. El conjugado de proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el agente de visualización se selecciona del grupo que consiste de una radioetiqueta, una enzima, una etiqueta fluorescente, una etiqueta luminescente, una etiqueta bioluminiscente, una etiqueta magnética, o biotina.

10. El conjugado de proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la radioetiqueta es seleccionada de ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho , y ^{153}Sm .

11. El conjugado de proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el agente terapéutico o citotóxico es un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citosina, un agente anti-

angiogénico, un agente antimitótico, una antraciclina, una toxina, o un agente apoptótico.

12. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un portador farmacéuticamente aceptable, la composición farmacéutica opcionalmente comprende por lo menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de un agente de visualización, agente citotóxico, inhibidor de angiogenesis, inhibidor de cinasa, un bloqueador de molécula de co-estímulo, un bloqueador de molécula de adherencia, un anticuerpo anti-citosina o un fragmento funcional del mismo, metotrexato, ciclosporina, rapamicina, FK506, una etiqueta o reportero detectable, un antagonista de TNF, un antirreumático, un relajante muscular, un narcótico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, antimicrobiano, antipsoriásico, corticosteroide, esteroide anabólico, eritropoyetina, inmunización, inmunoglobulina, un inmunosupresor, hormona de crecimiento, fármaco de reemplazo hormonal, radiofarmacéutico, un antidepresivo, antipsicótico, estimulante, medicación de asma, agonista beta, esteroide inhalado, epinefrina o análogo, citosina, y un antagonista de citosina.

13. Un ácido nucleico, aislado que codifica una proteína de unión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

14. Un vector que comprende un ácido nucleico aislado según la reivindicación 13, en donde el vector es pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pcDNA3.1 TOPO, pEF6 TOPO, pHybE o pBJ.

15. Un célula huésped que comprende un vector según la reivindicación 14, en donde la célula huésped es opcionalmente una célula procariota, una *E. coli*, una célula eucariota, una célula protista, célula animal, célula vegetal, célula fúngica, una célula mamífera, una célula de levadura, una célula aviar, una célula de insecto, una célula CHO, una célula COS, una célula *S. cerevisiae*, o una célula Sf9.

16. Un método para la producción de una proteína de unión, el cual comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 15 en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir la proteína de unión.

17. Un método para determinar la presencia, cantidad o concentración de un objetivo, o fragmento del mismo en una muestra de ensayo por un inmunoensayo, que comprende

poner en contacto la muestra de ensayo con al menos una proteína de unión que comprende la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y detectar la presencia, cantidad, o concentración del objetivo o fragmento unido a la proteína de unión.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0035205	
				Bogotá D.C., Abril 15 de 2013 - 16:49:09	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	561170201	15/04/2013	15.484.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	DE LA SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00	
				\$125.000.00	
=====					
SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-161641- -00011-0000 Fecha: 2013-04-18 16:27:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 44					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Abril 15 de 2013 - 16:49:19					

44

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0035156

Bogotá D.C., Abril 15 de 2013 - 16:49:09

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	561170201	15/04/2013	15.484.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	210.000.00	210.000.00
				\$210.000.00

SON: **DOSCIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161641- -00011-0000

Fecha: 2013-04-18 16:27:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 44

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

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2013 - 16:49:17