

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-081792- -00012-0000

Fecha: 2013-08-05 16:22:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 19

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**ABBVIE, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**INMUNOGLOBULINAS CON DOMINIO VARIABLE DUAL Y USOS DE LAS MISMAS**".-Clase **C07K 16/00**.-Expediente número **12-081.792.-**

1. Me refiero a los Oficios No. **08622**, No. **08617** y No. **08613** expedidos por ese Despacho, los cuales fueron notificados por fijación en lista el 14 de Mayo 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 **LAFRANCOL, S.A., TECNOQUÍMICAS, S.A.** y **VITALIS, S.A.** ante la Superintendencia de Industria y Comercio el 30 de Enero de 2013, 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 al capítulo reivindicatorio.

MODIFICACIÓN AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA SOLICITUD

En conexión con lo anterior, 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 Reivindicaciones 1 y 2.** Han sido modificadas, de la siguiente manera:

- En X1 se elimina "con la condición que no sea CH1";
- Se reemplaza el término "tres" por "1 – 3";
- Se incluyeron los párrafos:
 - o La proteína de unión es capaz de unirse al TNF con una KD de como máximo alrededor de 3.42×10^{-9} M, medida por resonancia de plasmón superficial
 - o La proteína de unión es capaz de unirse a NGF con una KD de como máximo alrededor de 2.93×10^{-9} M, medida por resonancia de plasmón superficial
 - o La proteína de unión es capaz de unirse al TNF con una KD de como máximo alrededor de 3.60×10^{-9} M, medida por resonancia de plasmón superficial
 - o La proteína de unión es capaz de SOST unión con una KD de como máximo alrededor de 4.74×10^{-9} M, medida por resonancia de plasmón superficial
 - o La proteína de unión es capaz de unirse al TNF con una KD de como máximo alrededor de 2.70×10^{-9} M, medida por resonancia de plasmón superficial
 - o La proteína de unión es capaz de inhibir la PGE2 con una EC50 de aproximadamente 195 pM, como medido en un ensayo de inhibición de PGE2
 - o La proteína de unión es capaz de unirse al TNF con una KD de como máximo alrededor de 3.95×10^{-9} M, medido por resonancia de plasmón superficial

Dichas modificaciones están soportadas en el capítulo descriptivo en las páginas: pág. 324 a 328, Tabla 4.

- **Nueva Reivindicación 3.** Ha sido modificada, Se ha eliminado en X1 "con la condición que no sea CH1";

- **Nuevas Reivindicaciones 3 a 7.** Corresponden a las actualmente presentadas.

- **Reivindicación 8.** Ha sido eliminada.

- **Reivindicación 9 a 19 (Nuevas reivindicaciones 8 a 18).** Corresponden a las actualmente presentadas.

En vista de lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **18 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 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.

4.1 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 TNF y otro objetivo; y además especifica la cinética de unión al objetivo para cada una de las proteínas.

4.2 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 de unión multivalente y multiespecíficas modificadas 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 TNF 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 tales como Adalimumab e Infliximab", 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 números de publicación internacional el cual contendrían los agentes Adalimumab e Infliximab, 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 Adalimumab e Infliximab 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 TNF 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 los agentes Adalimumab e Infliximab tomadas 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.

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 Adalimumab e Infliximab 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 los compuestos Adalimumab e Infliximab obtuvieron derechos patentarios concedidos por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, citando publicaciones internacionales como la WO9729131 y WO9216553 respectivamente.

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 las citadas WO 9729131 y WO9216553 no implican 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.

Adicionalmente, el Opositor menciona que a partir de las enseñanzas de los documentos D1 US2009/0215992 y D2 US2007/0071675, la presente invención no cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo los cuales son objeto de análisis en el numeral 7.2 y 7.3 respectivamente del presente memorial.

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 TNF 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.

4.3 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.

5. 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.

5.1. Objeciones con respecto a la claridad y concisión de la solicitud.

En primer lugar el Opositor señala que la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carece de claridad y concisión, toda vez que este supuestamente reclama una fórmula general conocida de anticuerpos duales que describen dominios variables de cadena pesada, ligados a un dominio constante de cadena pesada, un conector y una región Fc, que resulta insuficiente para delimitar el alcance de la materia pretendida.

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 TNF 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 TNF 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 definición general conocida de anticuerpos duales que describen dominios variables de cadena pesada, ligados a un dominio constante de cadena pesada, un conector y una región Fc, 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.

5.2 Objeciones con respecto a la Novedad y Nivel inventivo 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 **US2009/0215992** y **US2007/0071675**, toda vez que estos supuestamente revela todo lo descrito por la solicitud en estudio, y que la solicitud en estudio sería evidente a partir de las revelaciones de los documentos mencionados, los cuales son objeto de análisis en el numeral 7.2 y 7.3 respectivamente del presente memorial.

6. OPOSICIÓN INTERPUESTA POR VITALIS S.A.

En relación con el escrito de Oposición presentado por el Doctor Pedro A. Díaz M., en calidad de apoderado de la sociedad VITALIS 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.

6.1. 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 no define o precisa una estructura determinada sino que se limita a dar opciones de cambio en la secuencia de

anticuerpos duales con parejas que carecen de claridad, así como la reclamación no identifica un único anticuerpo sino una cantidad de anticuerpos no identificados plenamente, en donde cualquier cambio en las secuencias estaría cubierto por las reivindicaciones sin evidencia de efectividad y uso terapéutico.

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 TNF 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 TNF 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 Pedro A. Díaz M a este respecto carece completamente de fundamento.

Por otra parte, el Opositor menciona que la presente solicitud carece de novedad y nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento WO2009/0215992 y el reporte de NCBI "Inmunoglobulin heavy chain variable región [Homo sapiens]", análisis que se son objeto de análisis en el numeral 7.2 y 7.3 del presente memorial.

7. Argumentos del solicitante

7.1 Argumentos del Solicitante con respecto a la claridad, concisión y soporte de la solicitud.

Es oportuno aclarar, que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio modificado CDRs y las secuencias de dominio variables, así como se proporciona mas detalle sobre los conectores reclamados en la reivindicación 6, y las secuencias individuales completas de DVD reclamados en la reivindicación 7.

En consecuencia, la proteína de unión de la presente invención se encuentra completamente caracterizada, incluyendo las secuencias de los dominios de unión, así como las propiedades de unión funcionales asociadas.

Las sociedades **TECNOQUÍMICAS, S.A.** y **VITALIS, S.A.**, que señalan que la materia reclamada en la presente invención es tan amplia que incluye compuestos de secuencias presentes en los anticuerpos Adalimumab e Infliximab.

En respuesta a este argumento y en vista del nuevo capítulo reivindicatorio modificado que reclama una proteína de unión de estructura de dominio variable que comprende una primera y una segunda cadenas de polipéptidos, comprendiendo cada una de forma independiente VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n. Es así como, los dominios VD1 y VD2 comprenden secuencias específicas de CRDs y dominio variable, que forman un sitio de unión blanco; y además especifica la cinética de unión al objetivo para cada una de las proteínas.

En consecuencia, en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio modificado éstas no divulgan las estructuras de los anticuerpos tales como Adalimumab e Infliximab, los cuales no comprenden la estructura de variable dominio doble, ni las secuencias específicas que forman un sitio de unión blanco como tampoco propiedades funcionales asociadas.

Adicionalmente, la sociedad opositora **TECNOQUÍMICAS S.A.**, afirma que la materia reclamada en la presente solicitud carece de unidad de invención por cuanto supuestamente abarca proteínas de unión capaces de unirse a una serie de objetivos diferentes. Así como también objeta que la solicitud reclama materia no patentable por cuanto refiere a métodos de tratamiento.

De acuerdo con lo anterior, y en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio modificado, no reclama métodos de tratamiento, por lo que supera la objeción hecha por la sociedad Opositora.

En cuanto a la objeción por unidad de invención, y de acuerdo con lo reclamado en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado, que reclama proteínas de unión que comprenden una estructura definida, capaz de unirse a TNF, que conservan características técnicas comunes.

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 las Oposiciones interpuestas por las sociedades **LAFRANCOL, S.A.**, **TECNOQUÍMICAS, S.A.** y **VITALIS, S.A.** a este respecto carecen completamente de fundamento.

7.2 **Argumentos del Solicitante con respecto a la Novedad de la presente solicitud.**

Las sociedades opositoras **LAFRANCOL, S.A., TECNOQUÍMICAS, S.A. y VITALIS, S.A.**, objetan que la presente solicitud carece de Novedad y Altura inventiva en vista de las enseñanzas de los documentos **D1 US2009/0215992 y D2 US2007/0071675**. Particularmente, afirman que los documentos D1 y D2 divulgan la estructura general de una proteína de unión y sugieren TNF y NGF, como primeros objetivos, como se expone en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud.

En respuesta a lo anterior, y en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio modificado es oportuno aclarar que la presente solicitud reclama proteínas de unión que son específicas para parejas de blancos en particular, que comprenden CDRs en particular o dominios de secuencia variable y muestran la cinética de unión al objetivo para cada una de las proteínas. Ni el documento D1 ni el documento D2 divulgan o sugieren la combinación de estos elementos funcionales y estructurales. Por ejemplo, ninguno de los documentos citados por las sociedades opositoras, enseñan expresamente la combinación específica de CRDs o dominios de secuencia variable reclamado en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado, ni se dan a conocer las propiedades de unión funcionales asociadas.

En consecuencia, los documentos D1 y D2 no divulgan ni sugieren todo el conjunto de elementos de combinaciones de CDR o secuencias de dominio variable de ciertos objetivos específicos y las propiedades de unión funcionales relacionados que se enumeran en las reivindicaciones pendientes.

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 TNF 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 los citados documentos

US2009/0215992 y **US2007/0071675** no pueden 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 las sociedades **LAFRANCOL, S.A., TECNOQUÍMICAS, S.A.** y **VITALIS, S.A.**, carecen completamente de fundamento.

7.3 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 **D1 US2009/0215992** y **D2 US2007/0071675**.

Sin embargo, ni el documento D1 ni el documento D2 enseña o sugiere las proteínas de unión objeto de la solicitud actual, que se unen a combinaciones particulares de objetivos, utilizando las secuencias de los CDRs y dominios variables, y que exhiban las propiedades de unión funcionales asociadas descritos y reclamadas en la presente solicitud.

A partir de las enseñanzas de los documentos, no es obvio para la persona versada en la materia, derivar que las proteínas de unión que tienen los CDR reclamados o secuencias de dominio variable dentro de sus estructuras de proteínas generales, exhibirían la cinética de unión que claramente se especifica.

Es así como ni el documento D1 ni el documento D2 ni proporciona ninguna motivación sobre el CDRs específicos y las secuencias de dominio variable que, al incorporarlo en una estructura de la proteína de unión, exhiban las propiedades funcionales de la unión reclamados en la presente solicitud.

Por lo tanto, un experto en la técnica no habría tenido una expectativa razonable, a la luz de los documentos D1 y D2, de obtener con éxito proteínas de unión que exhiben las propiedades funcionales específicas identificadas en las reivindicaciones utilizando el CDR asociado y secuencias de dominio variable dentro de la estructura que se reclama en la presente solicitud. Por consiguiente, las proteínas de unión de la invención inventivas bajo las referencias citadas.

Por otra parte, la Oposición por parte de la sociedad Lafrancol S.A. afirma que la solicitud carece de altura inventiva, ya que supuestamente abarca combinaciones y formulaciones de anticuerpos tales como Adalimumab e Infliximab. Sin embargo, el nuevo capítulo reivindicatorio modificado define una estructura particular de variable de dominio doble de unión que comprende una primera y una segunda cadena polipeptídicas, comprendiendo cada uno de forma independiente VD1-(X1)n-C-VD2-

(X2)n.

Dentro de esta estructura, en al materia reclamada se identifican mas dominios variables que constituyen mas sitios de unión al objetivo mediante combinaciones específicas de CDR o secuencias de dominio variable. Por lo tanto, la proteína de unión reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado no comprenden combinaciones de anticuerpos no modificados o formulaciones que comprendan anticuerpos conocidos, sino que reclaman una estructura definida de secuencias de dominio variable que no están definidos en el estado de la técnica citado. Es por esto, que los anticuerpos divulgados en las referencias citadas por la sociedad Opositora no constituyen una evidencia para desvirtuar la altura inventiva de la presente invención.

8. **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 **LAFRANCOL, S.A., TECNOQUÍMICAS, S.A. y VITALIS, 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 **LAFRANCOL, S.A., TECNOQUÍMICAS, S.A. y VITALIS, S.A.** en los señalados documentos de oposición.

9. Anexo me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **448 a 458** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, constituido por **18** reivindicaciones, modificadas como se expuso en el presente memorial; y
- (ii) Recibo número 13-0065202, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

10. En vista de todo lo anterior, ruego a usted declarar infundadas las Oposiciones presentadas por las sociedades **TECNOQUÍMICAS S.A., LAFRANCOL S.A. y VITALIS S.A.**, estudiar la presente solicitud a la luz de las modificaciones y argumentaciones presentadas 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 proteína de unión, que comprende una primera y una segunda cadenas de polipéptidos, donde cada una 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 conector;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1, y

en donde los dominios VD1 en la primera y segunda cadenas de polipéptidos forman un primer sitio de unión blanco funcional y los dominios VD2 en la primera y segunda cadenas de polipéptidos forman un segundo sitio de unión blanco funcional y en donde la proteína de unión es capaz de unirse a

(a) TNF y NGF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para TNF comprenden:

CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 38 y CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 39;

CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 40 y CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 41;

CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 42 y CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 43;

CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 46 y CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 47; o

CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 48 y CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 49; y

la proteína de unión es capaz de unirse al TNF con una K_D de como máximo alrededor de 3.42×10^{-9} M, medida por resonancia de plasmón superficial; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión funcional para NGF comprenden:

CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 32 y CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 33; y

la proteína de unión es capaz de unirse a NGF con una K_D de como máximo alrededor de 2.93×10^{-9} M, medida por resonancia de plasmón superficial;

(b) TNF y SOST, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para TNF comprenden:

CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 38 y CDRs 1 - 3 de SEQ ID N°: 39;

CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 40 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 41;
 CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 42 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 43;
 CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 46 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 47; o
 CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 48 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 49; y

la proteína de unión es capaz de unirse al TNF con una K_D de como máximo alrededor de 3.60×10^{-9} M, medida por resonancia de plasmón superficial; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión funcional para SOST comprenden:

CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 34 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 35; y

la proteína de unión es capaz de unirse a SOST unión con una K_D de como máximo alrededor de 4.74×10^{-9} M, medida por resonancia de plasmón superficial;

(c) TNF y PGE2, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para TNF comprenden:

CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 38 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 39;

CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 40 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 41;

CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 42 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 43;

CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 46 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 47; o

CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 48 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 49; y

la proteína de unión es capaz de unirse al TNF con una K_D de como máximo alrededor de 2.70×10^{-9} M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión funcional para PGE2 comprenden:

CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 36 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 37; y

la proteína de unión es capaz de inhibir la PGE2 con una EC_{50} de como máximo alrededor de 195 pM, como medido en un ensayo de inhibición de PGE2;

O

(d) TNF y LPA en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para TNF comprenden:

CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 38 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 39;

CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 40 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 41;
 CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 42 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 43;
 CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 46 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 47; o
 CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 48 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 49; y

la proteína de unión es capaz de unirse al TNF con una K_D de como máximo alrededor de 3.95×10^{-9} M, medido por resonancia de plasmón superficial;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión funcional para LPA comprenden:

CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 44 y CDRs 1 – 3 de SEQ ID N°: 45.

2. Una proteína de unión que comprende una primera y una segunda cadenas de polipéptidos, donde cada una 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 conector;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1,

en donde los dominios VD1 en la primera y segunda cadenas de polipéptidos forman un primer sitio de unión blanco funcional y los dominios VD2 en la primera y segunda cadenas de polipéptidos forman un segundo sitio de unión blanco funcional y en donde la proteína de unión es capaz de unirse a

(a) TNF y NGF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para TNF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID N°: 38-43 y 46-49, y la proteína de unión es capaz de unirse al TNF con una K_D de como máximo alrededor de 3.42×10^{-9} M, medido por resonancia de plasmón superficial;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para NGF comprenden una SEQ ID N°: 32 y/o SEQ ID N°: 33, y la proteína de unión es capaz de la unión de NGF con una K_D de como máximo alrededor de 2.93×10^{-9} M, medido por resonancia de plasmón superficial;

(b) TNF y SOST, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para TNF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID N°: 38-43 y 46-49, y la proteína de unión es capaz de unirse al TNF con una K_D de como máximo alrededor de 3.60×10^{-9} M, medido por resonancia de plasmón superficial;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para SOST comprenden SEQ ID N°: 34 y/o SEQ ID N°: 35, y la proteína de unión es capaz de unirse a SOST con una K_D de como máximo alrededor de 4.74×10^{-9} M, medido por resonancia de plasmón superficial;

(c) TNF y PGE2, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para TNF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID N°: 38-43 y 46-49, y la proteína de unión es capaz de unirse al TNF con una K_D de como máximo alrededor de 2.70×10^{-9} M, medido por resonancia de plasmón superficial;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para PGE2 comprenden SEQ ID N°: 36 y/o SEQ ID N°: 37, y la proteína de unión es capaz de inhibir la PGE2 con una EC_{50} de como máximo alrededor 195 pM, medido en un ensayo de inhibición de PGE2;

o

(d) TNF y LPA, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para TNF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID N°: 38-43 y 46-49, y la proteína de unión es capaz de unirse al TNF con una K_D de como máximo alrededor de 3.95×10^{-9} M, medido por resonancia de plasmón superficial;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para LPA comprenden SEQ ID N°: 44 y/o SEQ ID N°: 45.

3. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la primera cadena de polipéptidos 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 conector;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1, y

en donde la segunda cadena de polipéptidos comprende un segundo

VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n , en donde;

VD1 es un primer dominio variable de cadena liviana;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena liviana;

C es un dominio constante de cadena liviana;

X1 es un conector;

n es 0 ó 1 para (X1) n ; y

n es 0 para (X2) n

en donde los dominios VD1 en la primera y segunda cadena de polipéptidos forman un primer sitio de unión blanco funcional y los dominios VD2 en la primera y segunda cadena de polipéptidos forman un segundo sitio de unión blanco funcional.

4. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la proteína de unión es capaz de unirse a:

(a) TNF y NGF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para TNF comprenden:

SEQ ID N°: 38 y SEQ ID N°: 39;

SEQ ID N°: 40 y SEQ ID N°: 41;

SEQ ID N°: 42 y SEQ ID N°: 43;

SEQ ID N°: 46 y SEQ ID N°: 47; o

SEQ ID N°: 48 y SEQ ID N°: 49; y

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión funcional para NGF comprenden:

SEQ ID N°: 32 y SEQ ID N°: 33;

(b) TNF y SOST, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para TNF comprenden:

SEQ ID N°: 38 y SEQ ID N°: 39;

SEQ ID N°: 40 y SEQ ID N°: 41;
 SEQ ID N°: 42 y SEQ ID N°: 43;
 SEQ ID N°: 46 y SEQ ID N°: 47; o
 SEQ ID N°: 48 y SEQ ID N°: 49; y

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión funcional para SOST comprenden:

SEQ ID N°: 34 y SEQ ID N°: 35;

(c) TNF y PGE2, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para TNF comprenden:

SEQ ID N°: 38 y SEQ ID N°: 39;
 SEQ ID N°: 40 y SEQ ID N°: 41;
 SEQ ID N°: 42 y SEQ ID N°: 43;
 SEQ ID N°: 46 y SEQ ID N°: 47; o
 SEQ ID N°: 48 y SEQ ID N°: 49; y

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión funcional para PGE2 comprenden:

SEQ ID N°: 36 y SEQ ID N°: 37;
 o

(d) TNF y LPA, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para TNF comprenden:

SEQ ID N°: 38 y SEQ ID N°: 39;
 SEQ ID N°: 40 y SEQ ID N°: 41;
 SEQ ID N°: 42 y SEQ ID N°: 43;
 SEQ ID N°: 46 y SEQ ID N°: 47; o
 SEQ ID N°: 48 y SEQ ID N°: 49; y

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión funcional para LPA comprenden:

SEQ ID N°: 44 y SEQ ID N°: 45;

5. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la proteína de unión comprende dos primeras cadenas de polipéptidos y dos segundas cadenas de polipéptidos, formando cuatro sitios de unión funcionales.

6. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

- (a) X1 es cualquiera de las SEQ ID N°: 1-29,
- (b) X1 no es CH1 o CL,
- (c) La región Fc es una secuencia variante de la región Fc.
- (d) La región Fc es una región Fc de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE o IgD y/o
- (e) La proteína de unión es una proteína de unión cristalizada.

7. Una proteína de unión capaz de unirse a:

(a) TNF y NGF, en donde la proteína de unión comprende cualquiera de:

- DVD1232 (que comprende SEQ ID N°:54 y SEQ ID N°:55)
- DVD1233 (que comprende SEQ ID N°:56 y SEQ ID N°:57)
- DVD1234 (que comprende SEQ ID N°:58 y SEQ ID N°:59)
- DVD1235 (que comprende SEQ ID N°:60 y SEQ ID N°:61)
- DVD1236 (que comprende SEQ ID N°:62 y SEQ ID N°:63)
- DVD1237 (que comprende SEQ ID N°:64 y SEQ ID N°:65)
- DVD1250 (que comprende SEQ ID N°:66 y SEQ ID N°:67)
- DVD1251 (que comprende SEQ ID N°:68 y SEQ ID N°:69)
- DVD1258 (que comprende SEQ ID N°:70 y SEQ ID N°:71)
- DVD1259 (que comprende SEQ ID N°:72 y SEQ ID N°:73)

(b) TNF y SOST, en donde la proteína de unión comprende cualquiera de:

- DVD1226 (que comprende SEQ ID N°:74 y SEQ ID N°:75)
- DVD1227 (que comprende SEQ ID N°:76 y SEQ ID N°:77)
- DVD1228 (que comprende SEQ ID N°:78 y SEQ ID N°:79)
- DVD1229 (que comprende SEQ ID N°:80 y SEQ ID N°:81)
- DVD1230 (que comprende SEQ ID N°:82 y SEQ ID N°:83)
- DVD1231 (que comprende SEQ ID N°:84 y SEQ ID N°:85)
- DVD1248 (que comprende SEQ ID N°:86 y SEQ ID N°:87)
- DVD1249 (que comprende SEQ ID N°:88 y SEQ ID N°:89)
- DVD1256 (que comprende SEQ ID N°:90 y SEQ ID N°:91)
- DVD1257 (que comprende SEQ ID N°:92 y SEQ ID N°:93)

(c) TNF y PGE2, en donde la proteína de unión comprende cualquiera de:

DVD1220 (que comprende SEQ ID NOs: 94 y 95),
 DVD1221 (que comprende SEQ ID NOs: 96 y 97),
 DVD1222 (que comprende SEQ ID NOs: 98 y 99),
 DVD1223 (que comprende SEQ ID NOs: 100 y 101),
 DVD1224 (que comprende SEQ ID NOs: 102 y 103),
 DVD1225 (que comprende SEQ ID NOs: 104 y 105),
 DVD1246 (que comprende SEQ ID NOs: 106 y 107),
 DVD1247 (que comprende SEQ ID NOs: 108 y 109),
 DVD1254 (que comprende SEQ ID NOs: 110 y 111), and
 DVD1255 (que comprende SEQ ID NOs: 112 y 113);

o

(d) TNF y LPA, en donde la proteína de unión comprende cualquiera de:

DVD1238 (que comprende SEQ ID NOs: 114 y 115),
 DVD1239 (que comprende SEQ ID NOs: 116 y 117),
 DVD1240 (que comprende SEQ ID NOs: 118 y 119),
 DVD1241 (que comprende SEQ ID NOs: 120 y 121),
 DVD1242 (que comprende SEQ ID NOs: 122 y 123),
 DVD1243 (que comprende SEQ ID NOs: 124 y 125),
 DVD1244 (que comprende SEQ ID NOs: 126 y 127),
 DVD1245 (que comprende SEQ ID NOs: 128 y 129),
 DVD1252 (que comprende SEQ ID NOs: 130 y 131),
 DVD1253 (que comprende SEQ ID NOs: 132 y 133),
 DVD1260 (que comprende SEQ ID NOs: 134 y 135), y
 DVD1261 (que comprende SEQ ID NOs: 136 y 137).

8. Un conjugado de una proteína de unión que comprende una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde dicho conjugado de proteína de unión comprende además una molécula de inmunoadhesión, un agente para obtener imágenes, un agente terapéutico o un agente citotóxico,

en donde el agente para obtener imágenes es opcionalmente

seleccionado del grupo que consiste en una marca radioactiva, una enzima, una marca fluorescente, una marca luminiscente, una marca bioluminiscente, una marca magnética y biotina, en donde la marca radioactiva es opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en: ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho y ^{153}Sm , o

en donde el agente terapéutico o agente citotóxico es opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citoquina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, una toxina y un agente apoptótico.

9. Un ácido nucleico aislado, que codifica una secuencia de aminoácidos de la proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

10. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el vector es seleccionado opcionalmente del grupo que consiste en pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pcDNA3.1 TOPO, pEF6, pHybE, TOPO y pBJ.

11. Una célula huésped que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la célula huésped es seleccionada opcionalmente del grupo que consiste en una célula procariota, *Escherichia coli*, una célula eucariota, una célula protista, una célula animal, una célula vegetal, una célula fúngica, una célula de levadura, una célula Sf9, una célula de mamífero, una célula de ave, una célula de insecto, una célula CHO y una célula COS.

12. Un método para producir una proteína de unión, que comprende cultivar una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 11 en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes como para producir la proteína de unión.

13. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional, en donde el agente terapeutico adicional es opcionalmente: un agente para obtener imágenes, un agente citotóxico, un inhibidor de la angiogénesis, un

inhibidor de quinasas, un bloqueador de moléculas coestimulantes, un bloqueador de moléculas de adhesión, un anticuerpo anti-citoquina o fragmento funcional del mismo, metotrexato, ciclosporina, rapamicina, FK506, un marcador o reportero detectable, un antagonista de TNF, un antirreumatoideo, un relajante muscular, un narcótico, una droga antiinflamatoria no esteroidea (AINES), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un antimicrobiano, un antipsoriático, un corticosteroide, un esteroide anabólico, una eritropoyetina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona de crecimiento, un fármaco de reemplazo de hormonas, un radiofarmacéutico, un antidepresivo, un antipsicótico, un estimulante, una medicación para el asma, un beta agonista, un esteroide inhalado, una epinefrina o análogo, una citoquina, o un antagonista de citoquina.

15. Un método in vitro para determinar la presencia, cantidad o concentración de al menos un blanco o fragmento del mismo en una muestra de prueba mediante inmunoensayo,

En donde el inmunoensayo comprende poner en contacto la muestra de prueba con al menos una proteína de unión y al menos un blanco detectable,

En donde al menos una proteína de unión comprende la proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende adicionalmente:

(i) poner en contacto la muestra de prueba con la al menos una proteína de unión, donde la proteína de unión se une a un epítopo en el blanco o en un fragmento de éste, de manera tal que se forma un primer complejo;

(ii) poner en contacto el complejo con al menos una marca detectable, donde la marca detectable se une a la proteína de unión o a un epítopo en el blanco o en un fragmento de éste al que no se une la proteína de unión, de manera tal que se forma un segundo complejo; y

(iii) detectar la presencia, cantidad o concentración del blanco o de un fragmento de éste en la muestra de prueba con base en la señal generada por la marca detectable en el segundo complejo, donde la presencia, cantidad o concentración del blanco o de un fragmento de éste presenta una correlación directa con la señal que es generada por la marca detectable.

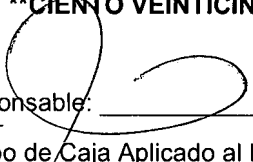
17. El método de la reivindicación 15, que comprende adicionalmente:

(i) poner en contacto la muestra de prueba con al menos una proteína de unión, donde la proteína de unión se une a un epítopo en el blanco o en un fragmento de éste, de manera tal que se forma un primer complejo;

(ii) poner en contacto el complejo con al menos una marca detectable, donde la marca detectable compite con el blanco o con un fragmento de éste por la unión a la proteína de unión, de manera tal que se forma un segundo complejo; y

(iii) detectar la presencia, cantidad, o concentración del blanco o de un fragmento de éste en la muestra de prueba sobre la base de la señal generada por la marca detectable en el segundo complejo, donde la presencia, cantidad o concentración del blanco o de un fragmento de éste presenta una correlación indirecta con la señal que es generada por la marca detectable.

18. Un kit para evaluar la presencia, cantidad o concentración de un blanco o de un fragmento de éste en una muestra de prueba in vitro, dicho kit comprende (a) instrucciones para evaluar la presencia del blanco o de un fragmento de éste en la muestra de prueba y (b) al menos una proteína de unión que comprende la proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0065202	
				Bogotá D.C., Julio 02 de 2013 - 15:03:42	
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	561170304	02/07/2013	17.425.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	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. 12-081792- -00012-0000 Fecha: 2013-08-05 16:22:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 19					
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 Julio 2 de 2013 - 15:03:53					