

4 1

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-025485- -00012-0000

Fecha: 2014-02-13 17:07:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 28

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 "**PROTEINAS DE UNION DE DOMINIO VARIABLE DUAL QUE SE UNEN A NGF Y A AL MENOS UN BLANCO ADICIONAL, Y METODOS PARA HACER Y USAR DICHAS PROTEÍNAS DE UNIÓN**".-Clase **A61K 39/00**.-Expediente número **13-025.485**.-

1. Me refiero a los Oficios N° **21195** y N° **21194** expedidos por ese Despacho, los cuales fueron notificados por fijación en lista el 19 de Noviembre 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 19 de Noviembre 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, tanto a la descripción como al capítulo reivindicatorio.

MODIFICACIÓN AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA SOLICITUD

A este respecto, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, que remplaza 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:

- **Nuevas Reivindicaciones 1 y 2.** Ha sido modificada, de manera que se han incluido los datos de unión funcionales reclamados en la reivindicación 5 actualmente presentada.
- **Reivindicaciones 3 y 4.** Corresponden a las reivindicaciones 3 y 4 actualmente presentadas.
- **Reivindicación 5.** Ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 6 – 19 (nuevas reivindicaciones 5 – 18).** Corresponden a las reivindicaciones 6 – 19 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 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, soporte de la solicitud y unidad de invención.

En primer lugar el Opositor señala que la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carece de claridad, concisión y soporte en la descripción, toda vez que este supuestamente reclama una fórmula general conocida de anticuerpos duales.

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 claramente las secuencias de los dominios variables que forman los sitios de unión a NGF y otro objetivo, que corresponde a información requerida por la persona normalmente versada en la materia con el fin de entender y desarrollar las proteínas de unión de acuerdo con lo reclamado en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Asimismo, la memoria descriptiva indica claramente las secuencias de conector que se pueden utilizar para unirse a los dominios VD1 y VD2, secuencias que fácilmente son identificadas por el experto en la materia. Igualmente, la materia reclamada en las reivindicaciones dependientes se encuentra totalmente soportada en la memoria descriptiva de manera tal que permita a la persona versada en la materia desarrollar la invención.

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 formula general de un anticuerpo.

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 reclaman múltiples proteínas de unión que comprenden diferentes conectores y secuencias. En respuesta a lo anterior, me permito resaltar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio, las proteínas de unión reclamadas no solo comprende una estructura de dominio variable, sino también los sitios de unión a NGF y otros objetivos específicos empleando determinadas

secuencias de dominio variable, incluyendo las mismas secuencias de dominio variable de unión a NGF en cada proteína de unión.

En consecuencia, las proteínas de unión actualmente reclamadas de ninguna manera están abarcando invenciones distintas y que por el contrario comparten un concepto común inventivo.

4.2 Objeciones con respecto a reivindicaciones referidas a usos.

El Señor Opositor menciona que las reivindicaciones 59 a 61 revelan el uso de las proteínas de unión para el tratamiento de enfermedades.

En la relación con la anterior objeción, que dichas reivindicaciones fueron canceladas previamente, y de esta forma no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio.

4.3 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 **US2009/0304693**, toda vez que este supuestamente revela todo lo descrito por la solicitud en estudio.

En este sentido es importante aclarar que el nuevo capítulo reivindicatorio **NO** hace referencia a mezclas de anticuerpos o proteínas de unión de dominio variable dual sin unión a objetivos o secuencias, sino por el contrario la invención considera pares de blancos específicos y secuencias de dominio variable que forman los sitios de unión a NGF y a segundos objetivos.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador sobre el nuevo capítulo presentado, en el cual están claramente definidas las proteínas de unión de variable dual tal a través de las secuencias de los CDRs y/o dominios variables que proporcionan sitios de unión funcionales capaces de unirse a NGF 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 **US2009/0304693** 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.

4.4 **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 2009/0304693, US 2007/0092507 y US 2009/0208490.**

Así mismo asegura que habría sido obvio la persona versada en la materia habría derivado de forma evidente lo revelado en la solicitud en trámite, con las mismas características técnicas reclamadas bajo las enseñanzas de los documentos **US 2009/0304693, US 2007/0092507 y US 2009/0208490.**

En este sentido, me permito indicar que el hecho de que los anticuerpos que contienen algunas secuencias de los dominios variables conocidas en el estado de la técnica, éstas no aportan a la persona versada en la materia la motivación para seleccionar aquellas secuencias de los dominios variables en particular, máxime si se tienen numerosas alternativas, para ser incluidas en la proteína de unión de dominio variable dual.

De igual forma, los documentos citados por el Opositor tampoco proporcionan una expectativa razonable de que el efecto técnico inesperado podría alcanzarse mediante la incorporación de las secuencias de dominio variable en la proteína de unión de dominio variable dual.

Adicionalmente, dependiendo el/los objetivos así como la cinética de unión al objetivo para las proteínas de unión hacia cada uno o ambos objetivos deseados, el documento D1 no ofrece ninguna orientación que conduzca a la persona normalmente versada en la materia para seleccionar particularmente los objetivos y dominios variables reclamados de numerosas alternativas con una razonable expectativa de alcanzar todas y cada una de las características esenciales y funciones de las proteínas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Por su parte los documentos US 2007/0092507 y US 2009/0208490, además de no subsanar las diferencias entre la invención y el documento US 2009/0304693, tampoco divulgan secuencias específicas de CDRs o dominios variables que se unan específicamente a los objetivos reclamados.

De esta forma, para el caso de la presente solicitud, es evidente que a partir de las enseñanzas de los documentos US 2009/0304693, US 2007/0092507 y US 2009/0208490 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; 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 2009/0304693, US 2007/0092507 y US 2009/0208490, 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 contenida en el expediente 13-025.485 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 NGF 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 se refieren proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas diseñadas" 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 NGF 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 agentes como Bevacizumab, Rituximab y Cetuximab", 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 publicaciones internacionales el cual contendría el agente Bevacizumab, Cetuximab y Rituximab 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 Bevacizumab, Cetuximab y Rituximab 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 NGF 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 Bevacizumab, Cetuximab y Rituximab 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 Bevacizumab, Cetuximab y Rituximab, 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.

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 Bevacizumab, Cetuximab y Rituximab 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 Bevacizumab, Rituximab y Cetuximab obtuvieron derecho patentario concedido por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, citando publicaciones internacionales como la WO9845331, WO9411029 y WO 9640210 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 las publicaciones como las citadas WO9845331, WO9411029 y WO 9640210 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.

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 NGF 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 NGF y otro objetivo

Adicionalmente, el Opositor menciona que frente a los documentos US2009/0304693, US2007/0092507 y US2009/0208490, la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo. Sin embargo, como se argumenta en el numeral 4.4 del presente memorial, a partir de las enseñanzas de dichos documentos solos 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 de la referencia pretende proteger mediante el derecho patentario objetos que no son considerados 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 NGF 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:

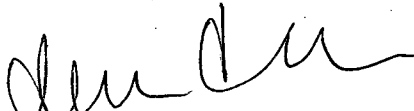
- (i) Copia de las páginas **421** a **441** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, constituido por **18** reivindicaciones, como se expuso en el presente memorial; y
- (ii) Recibo número 14-0012077, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted declarar infundadas las Oposiciones presentadas por las sociedades **LAFRANCOL S.A. y TECNOQUÍMICAS 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 cadena de polipéptido, en 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 la segunda cadena de polipéptido forman un primer sitio blanco de unión funcional y los dominios de VD2 en la primera y la segunda cadena de polipéptido forman un segundo sitio blanco de unión funcional, y en donde

(a) la proteína de unión es capaz de unir NGF e IGF1, 2, en donde:

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

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y la proteína de unión es capaz de inhibir NGF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0,0009 nM, medida mediante un ensayo de inhibición de NGF;

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para IGF1,2 comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 46 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 47;

(b) la proteína de unión es capaz de unir NGF y RON, en donde:

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

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $6,20 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial.

y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para RON comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 36 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 37, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 64 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 65 y la proteína de unión es capaz de unir RON con una K_D de como máximo alrededor de $5,70 \times 10^{-9}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial.

(c) la proteína de unión es capaz de unir NGF y ErbB3, en donde:

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

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,40 \times 10^{-9}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para ErbB3 comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 72 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 73,

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 74 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 75, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 82 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 83, y la proteína de unión es capaz de unir ErbB3 con una K_D de como máximo alrededor de 4.2×10^{-12} M, medida por resonancia de plasmón superficial;

(d) la proteína de unión es capaz de unir NGF e IGFR, en donde:

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

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $4,83 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para IGFR comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 48 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 49;

(e) la proteína de unión es capaz de unir NGF y HGF, en donde:

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

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,90 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para HGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 50 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 51;

(f) la proteína de unión es capaz de unir NGF y VEGF, en donde:

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

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y la proteína de unión es capaz de unirse a NGF con una K_D de como máximo alrededor de $5,4 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para VEGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 54 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 55,

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 78 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 79, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 80 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 81, y es capaz de unir VEGF con una K_D de como máximo alrededor de $8,00 \times 10^{-11}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

(g) la proteína de unión es capaz de unir NGF y DLL4, en donde:

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

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,80 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para DLL4 comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 56 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 57, y la proteína de unión es capaz de unir DLL4 con una K_D de como máximo alrededor de 3.80×10^{-10} M, medida por resonancia de plasmón superficial;

(h) la proteína de unión es capaz de unir NGF y P1GF, en donde:

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

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 61, o

CDRs 1-3 de ID DE SEQ No.: 86 y CDRs 1-3 de ID DE SEQ No.: 87; y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $3,00 \times 10^{-10}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para P1GF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 70 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 71, y la proteína de unión es capaz de unir P1GF con una K_D de como máximo alrededor de $1,40 \times 10^{-09}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

(i) la proteína de unión es capaz de unir NGF y CD-20, comprenden:

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

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,6 \times 10^{-11}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para CD-20 comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 28 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 29;

(j) la proteína de unión es capaz de unir NGF y EGFR, en donde:

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

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 87; y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,00 \times 10^{-11}$ M medida por resonancia de plasmón superficial;

y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para EGFR comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 32 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 33,

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 62 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 63, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 76 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 77, y la proteína de unión es capaz de unir EGFR con una K_D de como máximo alrededor de $1,75 \times 10^{-08}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

(k) la proteína de unión es capaz de unir NGF y HER-2, en donde:

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

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y la proteína de unión es capaz de inhibir NGF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0,0006 nM, medida por un ensayo de inhibición de NGF;

y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para HER-2 comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 34 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 35;

(l) la proteína de unión es capaz de unir NGF y c-MET, en donde:

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

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 87; y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $5,3 \times 10^{-13}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional a c-MET comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 52 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 53;

o

(m) la proteína de unión es capaz de unir NGF y NRP1, en donde:

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

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 87; y la proteína de unión es capaz de inhibir NGF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0,2259 nM, medida por un ensayo de inhibición de NGF;

y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NRP1 comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 58 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 59, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 66 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 67.

2. Una proteína de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido, comprendiendo cada una de manera independiente $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, 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 polipéptido forman un primer sitio blanco de unión funcional y los dominios VD2 en la primera y segunda cadenas de polipéptido forman un segundo sitio blanco de unión funcional, y en donde:

a) la proteína de unión es capaz de unir NGF e IGF 1,2, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de

SEQ No.: 60, 61, 86 y 87, y y la proteína de unión es capaz de inhibir NGF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0,0009 nM, medida mediante un ensayo de inhibición de NGF;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para IGF1,2, comprenden ID de SEQ No.: 46 y/o CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 47;

b) la proteína de unión es capaz de unir NGF y RON, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87, y y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $6,20 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para RON comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 36, 37, 64 y 65, y y la proteína de unión es capaz de unir RON con una K_D de como máximo alrededor de $5,70 \times 10^{-9}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

c) la proteína de unión es capaz de unir NGF y ErbB3, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,40 \times 10^{-9}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para ErbB3 comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 72-75, 82 y 83, y la proteína de unión es capaz de unir ErbB3 con una K_D de como máximo alrededor de $4,2 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

d) la proteína de unión es capaz de unir NGF e IGFR, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87, y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $4,83 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para IGFR comprenden ID de SEQ No.: 48 y/o ID de SEQ No.: 49;

e) la proteína de unión es capaz de unir NGF y HGF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87, y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,90 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para HGF comprenden ID de SEQ No.: 50 y/o ID de SEQ No.: 51;

f) la proteína de unión es capaz de unir NGF y VEGF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y la proteína de unión es capaz de unirse a NGF con una K_D de como máximo alrededor de $5,4 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para VEGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 54, 55, y 78-81, y es capaz de unir VEGF con una K_D de como máximo alrededor de $8,00 \times 10^{-11}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

g) la proteína de unión es capaz de unir NGF y DLL4, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87, y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,80 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para DLL4 comprenden ID de SEQ No.: 56 y/o ID de SEQ No.: 57, y la proteína de unión es capaz de unir DLL4 con una K_D de como máximo alrededor de 3.80×10^{-10} M, medida por resonancia de plasmón superficial;

h) la proteína de unión es capaz de unir NGF y P1GF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87, y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $3,00 \times 10^{-10}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para P1GF comprenden ID de SEQ No.: 70 y/o ID de SEQ No.: 71, y la proteína de unión es capaz de unir P1GF con una K_D de como máximo alrededor de $1,40 \times 10^{-09}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

i) la proteína de unión es capaz de unir NGF y CD-20, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,6 \times 10^{-11}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial; y y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,6 \times 10^{-11}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para CD-20 comprenden ID de SEQ No.: 28 y/o ID de SEQ No.: 29;

j) la proteína de unión es capaz de unir NGF y EGFR, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87, y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,00 \times 10^{-11}$ M medida por resonancia de plasmón superficial;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para EGFR comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 32, 33, 62, 63, 76 y 77, y la proteína de unión es capaz de unir EGFR con una K_D de como máximo alrededor de $1,75 \times 10^{-08}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

k) la proteína de unión es capaz de unir NGF y HER-2, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87, y la proteína de unión es capaz de inhibir NGF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0,0006 nM, medida por un ensayo de inhibición de NGF;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para HER-2 comprenden ID de SEQ No.: 34 y/o ID de SEQ No.: 35;

l) la proteína de unión es capaz de unir NGF y c-MET, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87, y la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $5,3 \times 10^{-13}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para c-MET comprenden ID de SEQ No.: 52 y/o ID de SEQ No.: 53;

o

m) la proteína de unión es capaz de unir NGF y NRP1, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87, y la proteína de unión es capaz de inhibir NGF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0,2259 nM, medida por un ensayo de inhibición de NGF

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NRP1 comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 58, 59, 66 y 67.

3. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proteína comprende dos primeras y dos segundas cadenas de polipéptido, y cuatro sitios de unión funcional.

4. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde 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 conector;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1;

en donde 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 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,

n es 0 para (X2)_n; y

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

5. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) X1 es cualquiera de las ID de SEQ Nos.: 1-27,

(b) X1 no es CH1 o CL.

(c) la región Fc es una región Fc de secuencia variante,

(d) la región Fc es una región Fc de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, e IgD,

y/o

(g) la proteína de unión es una proteína de unión cristalizada.

6. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

(a) la proteína de unión es capaz de unir NGF e IGF1, 2, en donde:

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

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para IGF1,2 comprenden

ID de SEQ NO.: 46 y ID de SEQ NO.: 47;

(b) la proteína de unión es capaz de unir NGF y RON, en donde:

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

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para RON comprenden

ID de SEQ NO.: 36 y ID de SEQ NO.: 37, o

ID de SEQ NO.: 64 y ID de SEQ NO.: 65;

(c) la proteína de unión es capaz de unir NGF y ErbB3, en donde:

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

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para ErbB3 comprenden

ID de SEQ NO.: 72 y ID de SEQ NO.: 73,

ID de SEQ NO.: 74 y ID de SEQ NO.: 75, o

ID de SEQ NO.: 82 y ID de SEQ NO.: 83;

(d) la proteína de unión es capaz de unir NGF e IGFR, en donde:

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

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para IGFR comprenden

ID de SEQ NO.: 48 y ID de SEQ NO.: 49;

(e) la proteína de unión es capaz de unir NGF y HGF, en donde:

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

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para HGF comprenden

ID de SEQ NO.: 50 y ID de SEQ NO.: 51;

(f) la proteína de unión es capaz de unir NGF y VEGF, en donde:

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

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para VEGF comprenden

ID de SEQ NO.: 54 y ID de SEQ NO.: 55,

ID de SEQ NO.: 78 y ID de SEQ NO.: 79, o

ID de SEQ NO.: 80 y ID de SEQ NO.: 81;

(g) la proteína de unión es capaz de unir NGF y DLL4, en donde:

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

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para DLL4 comprenden

ID de SEQ NO.: 56 y ID de SEQ NO.: 57;

(h) la proteína de unión es capaz de unir NGF y P1GF, en donde:

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

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para P1GF comprenden

ID de SEQ No.: 70 y ID de SEQ No.: 71;

(i) la proteína de unión es capaz de unir NGF y CD-20, comprenden:

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

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para CD-20 comprenden

ID de SEQ No.: 28 y ID de SEQ No.: 29;

(j) la proteína de unión es capaz de unir NGF y EGFR, en donde:

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

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para EGFR comprenden

ID de SEQ No.: 32 y ID de SEQ No.: 33,

ID de SEQ No.: 62 y ID de SEQ No.: 63, o

ID de SEQ No.: 76 y ID de SEQ No.: 77;

(k) la proteína de unión es capaz de unir NGF y HER-2, en donde:

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

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para HER-2 comprenden

ID de SEQ No.: 34 y ID de SEQ No.: 35;

(l) la proteína de unión es capaz de unir NGF y c-MET, en donde:

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

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional a c-MET comprenden

ID de SEQ No.: 52 y ID de SEQ No.: 53;

o

(m) la proteína de unión es capaz de unir NGF y NRP1, en donde:

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

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NRP1 comprenden

ID de SEQ No.: 58 y ID de SEQ No.: 59, o

ID de SEQ No.: 66 y ID de SEQ No.: 67.

7. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proteína de unión comprende cualquiera una de DVD 1311-1320, 1323, 1324, 1326-1328, 1330-1340, 1349, 1351, 1352, 1362, 1369 y 1370.

8. Un conjugado de proteína de unión que comprende una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, el conjugado de proteína de unión comprende además una molécula de inmunoadhesión, un agente de aplicaciones de imagen, un agente terapéutico, o un agente citotóxico,

en donde el agente de aplicaciones de imagen es opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de un radiomarcador, una enzima, un marcador fluorescente, un marcador luminiscente, un marcador bioluminiscente, un marcador magnético y biotina, en donde el radiomarcador es opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de: ^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 citotóxico es opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de 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 la secuencia de aminoácidos de proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7.

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

11. Una célula huésped aislada que comprende el vector de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha célula huésped es opcionalmente seleccionada del grupo que consiste de una célula procariota, *Escherichia Coli*, una célula eucariota, una célula de 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 la célula huésped de la reivindicación 11 en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir la proteína de unión.

13. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un portador farmacéuticamente aceptable.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 que comprende además por lo menos un agente terapéutico adicional,

en donde el agente terapéutico adicional es opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de un agente de aplicaciones de imagen, un agente citotóxico, un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor de quinasa, un bloqueador de la molécula de co-estímulo, un bloqueador de la molécula de adhesión, un anticuerpo anti-citoquina o un fragmento funcional del mismo, metotrexato, ciclosporina, rapamicina, FK506, una marca o reportero detectables, un antagonista de TNF, un agente antirreumático, un relajante muscular, un narcótico, un fármaco antiinflamatorio no-esteroidal (AINE), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un agente antimicrobiano, un antipsoriático, un corticosteroide, un esteroide anabólico, una eritropoyetina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona de crecimiento, un fármaco de reemplazo hormonal, un radiofármaco, un antidepresivo, un antipsicótico, un estimulante, un medicamento para el asma, un agonista beta, un esteroide inhalado, un epinefrina o análogo, una citoquina y un antagonista de citoquina.

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

en donde el inmunoensayo comprende poner en contacto la muestra de análisis con por lo menos una proteína de unión y por lo menos una marca detectable,

en donde la por lo 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 además:

(a) poner en contacto la muestra de análisis con la por lo menos una proteína de unión, en donde la proteína de unión se une a un epítotope en el blanco o fragmento del mismo para formar un primer complejo;

(b) poner en contacto el complejo con la por lo menos una marca detectable, en donde la marca detectable se une a la proteína de unión o un epítotope en el blanco o fragmento del mismo que no se une a la proteína de unión para formar un segundo complejo; y

(c) detectar la presencia, cantidad o concentración del blanco o fragmento del mismo en la muestra de análisis con base en la señal generada por la marca detectable en el segundo complejo, en donde la presencia, cantidad o concentración del blanco o fragmento del mismo está directamente relacionada con la señal generada por la marca detectable.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además:

(a) poner en contacto la muestra de análisis con la por lo menos una proteína de unión, en donde la proteína de unión se une a un epítotope en el blanco o fragmento del mismo para formar un primer complejo;

(b) poner en contacto el complejo con la por lo menos una marca detectable, en donde la marca detectable compete con el blanco o el fragmento del mismo para unirse a la proteína de unión para formar un segundo complejo; y

(c) detectar la presencia, cantidad o concentración del blanco o fragmento del mismo en la muestra de análisis con base en la señal generada por la marca

detectable en el segundo complejo, en donde la presencia, cantidad o concentración del blanco o fragmento del mismo está indirectamente relacionada con la señal generada por la marca detectable.

18. Un kit para evaluar *in vitro* la presencia, cantidad, o concentración de un blanco o fragmento del mismo en una muestra de análisis,

en donde dicho kit comprende

(a) instrucciones para evaluar el blanco o fragmento del mismo en la muestra de análisis y

(b) por lo menos una proteína de unión que comprende la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012077

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 14:31:37

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12069	03/02/2014		18.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134832	26/12/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134833	26/12/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134834	26/12/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134835	26/12/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134836	26/12/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134837	26/12/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134838	26/12/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134950	26/12/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134951	26/12/2013		320.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN LA CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA

128.000.00 128.000.00

\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-025485- -00012-0000

Fecha: 2014-02-13 17:07:21
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 28

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

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

, Febrero 3 de 2014 - 14:31:40