

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS

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

404

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-032752- -00003-0000

Fecha 2007-09-26 16 57 59 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 51

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: **P1.-DOMANTIS LIMITED.-Solicitud de Patente de**
Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES
MONOVALENTES PARA EL ENLACE DE CD40L Y
METODOS DE USO".-Clase C07K 16/28.-Expediente
número 07-032.752.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista de 21 de Septiembre de 2007.
2. Dando respuesta al auto arriba mencionado, me permito manifestar que debidamente autorizado por mi representado y siguiendo la solicitud del señor Examinador, allego a ese Despacho copia del capítulo reivindicatorio que **deberá ser tenido en cuenta para el trámite de la presente solicitud en Fase Nacional**, y en el cual constan las modificaciones voluntarias que el solicitante realizó al capítulo reivindicatorio presentado en Fase Internacional, junto con el pago de la tasa correspondiente.

En relación con la anterior modificación, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que la misma **no amplía** de manera alguna el alcance de la presente invención.

3. Anexo me permito presentar:

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones;
- (b) Recibo número 07-76.337, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (c) Copia del capítulo reivindicatorio compuesto por 76 reivindicaciones que reemplazan a aquel presentado en Fase Internacional.

4. De otro modo, me permito presentar a usted la declaración presentada por los representantes de la solicitud en Fase Internacional, solicitando la corrección en el número de la segunda prioridad junto con su traducción No. 2007-08-09-598. También adjunto copia simple de la solicitud estadinense número 11/102,512 de 8 de Abril de 2005, junto con su Traducción Oficial No. 2007-08-13-622, correspondiente a las partes pertinentes de dicho documento, en el cual se puede notar la corrección del número de la prioridad reivindicada en Fase Internacional correctamente y el cual fue mencionado erróneamente en la publicación internacional.

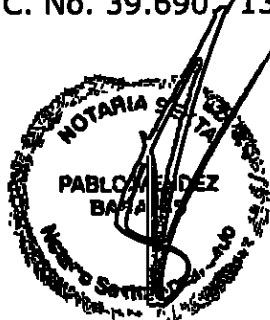
5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA S E X T A DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogota, D.C. **25 SEP 2007**
Ante mi **PABLO MENDEZ BARRAS**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA
Comparecieron: **Alicia Lloreda Ricaurte**
quien (s) exhibió (eron) la (s) C.C.
C.C. 39.690.713
y declaró (aron) que la (s) firma (s) que aparece (n) en el presente documento es (son) la (s) suya (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.
Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una Solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre **DOMANTIS LIMITED**, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Inglaterra

Dirección 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra (anteriormente 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG, Inglaterra)

Teléfono 3 264270

Fax 6069701

E-mail jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio Middlesex, Inglaterra

IDENTIFICACION

C C ☐

NIT ☐

C E ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre **ALICIA LLORED A RICAURTE**

Dirección Calle 72 No 5-83 5º Piso

Teléfono 3 264270

Fax 6 069701

E-mail jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C C ☒

NIT ☐

C E ☐

Otro ☐

Número 39 690 713 TP 53 215

④

Número de expediente:

07-032.752

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada modificaciones voluntarias al capítulo reivindicatorio presentado en Fase Nacional

⑥

Comprobante de pago No. 07 -76.337

Fecha 21-09-07

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa

☐

Poderes, si fuere el caso

☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

⑧

NOMBRE ALICIA LLORED A RICAURTE

FIRMA



C C 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-032752- -00003-0000
Fecha 2007-09-26 16 57 59 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Evs 379 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176085-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 76.337
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2007

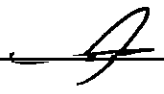
***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47999505	21/09/2007	1.980,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SOM: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Uso de un polipéptido de anticuerpo que comprende un polipéptido de dominio variable sencillo en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un síntoma de enfermedad autoinmune, en donde dicho polipéptido de dominio variable sencillo antagoniza la actividad de CD40 o CD40L o ambos.
2. El uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicha enfermedad autoinmune es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, Diabetes, rechazo de aloinjerto, rechazo de trasplante de xenoinjerto y enfermedad de injerto v. hospedero.
3. El uso de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el polipéptido de anticuerpo es monovalente para el enlace a CD40L (gp39).
4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho polipéptido de anticuerpo inhibe el enlace de CD40L a CD40.
5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el polipéptido de anticuerpo consiste del polipéptido de dominio variable sencillo.
6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el polipéptido de dominio variable sencillo es un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo humano.
7. El uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho polipéptido de dominio variable sencillo es un dominio V_H o V_L.
8. El uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho polipéptido de anticuerpo comprende un amino ácido seleccionado del grupo que consiste de SEQ ID Nos 7-82 y SEQ ID Nos 246-360

9. El uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho polipéptido de anticuerpo tiene una secuencia de amino ácido que es al menos 80% homóloga a la SEQ ID NO: 26.
10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde dicho polipéptido de anticuerpo tiene una secuencia de amino ácido que es idéntica a la SEQ. ID. NO: 26
11. El uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde el enlace de dicho polipéptido de anticuerpo a CD40L no agoniza sustancialmente la actividad de CD40 y/o CD40L.
12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde la presencia de dicho polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación de plaquetas estándar no produce la agregación de más del 25% sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo.
13. Un polipéptido de anticuerpo que es monovalente para el enlace a CD40L (gp39), en donde el enlace de dicho polipéptido de anticuerpo a CD40L no agoniza sustancialmente la actividad de CD40 y/o CD40L
14. Un polipéptido de anticuerpo que tiene una secuencia de amino ácido al menos 85% idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOS 7-82, y SEQ ID NOs: 246-360, cuyo polipéptido de anticuerpo se enlaza específicamente y monovalentemente a CD40L.
15. El polipéptido de la reivindicación 14, que comprende un dominio variable sencillo de anticuerpo que se enlaza específicamente y monovalentemente a CD40L, en donde dicho polipéptido inhibe sustancialmente el enlace de CD40L a CD40.
16. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, en donde dicho polipéptido de anticuerpo inhibe el enlace de CD40 a CD40L, y no agoniza sustancialmente la señalización por CD40.

17. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, en donde el enlace de dicho polipéptido de anticuerpo a CD40L no induce sustancialmente la fosforilación JNK en las células T Jurkat.
18. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, en donde el enlace de dicho polipéptido de anticuerpo a CD40L no induce sustancialmente la secreción IFN- γ por células T Jurkat co-estimuladas con anticuerpo anti-CD3.
19. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, en donde la presencia de dicho polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación de plaqueta estándar no produce la agregación de más del 25% sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo.
20. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, en el cual dicho polipéptido de anticuerpo se selecciona del grupo que consiste de un polipéptido de dominio variable sencillo, dAb, FAb, un scFv, un Fv, o un Fv enlazado a disulfuro.
21. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, que es monovalente para el enlace a CD40L (gp 39), en donde la presencia de dicho polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación de plaqueta estándar no produce la agregación de más del 25% sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo
22. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 34, en donde el polipéptido está enlazado a PEG.
23. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 22, que tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 24 kD.
24. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 22, en donde dicho PEG está enlazado a dicho anticuerpo en un residuo de cisteína o lisina.
25. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 22, en donde el tamaño total del PEG es de 20 a 60 kD, inclusive.

26. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 22, que tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 200 kD.
27. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 22, que tiene una vida media *in vivo* aumentada con relación a la misma composición de polipéptido que no tiene polietilenglicol enlazado.
28. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 27, en donde la vida media t_{α} de la composición de polipéptido es aumentada en 10% o más.
29. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 27, en donde la vida media t_{α} de la composición de polipéptido está en el rango de 0.25 minutos a 12 horas.
30. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 27, en donde la vida media t_{β} de la composición de polipéptido es aumentada en 10% o más.
31. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 27, en donde la vida media t_{β} está en el rango de 12 a 48 horas.
32. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14 que comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs 7-82 y 246-360.
33. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, que está libre de un dominio Fc.
34. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 33, en donde la presencia de dicho polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación de plaqueta estándar no produce la agregación de más del 25% sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo.
35. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14 que inhibe el enlace de CD40L a CD40 con un IC_{50} en el rango de 20 pM a 1.5 μ M, inclusive

36. El polipéptido que se enlaza a antígeno de la reivindicación 13 o 15 que inhibe el enlace de CD40L a CD40 con un IC_{50} en el rango de 20 pM a 1.5 μ M, inclusive

37. Un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde el polipéptido de anticuerpo comprende una o más regiones de marco que comprenden una secuencia de amino ácido que es la misma secuencia de amino ácido de una región de marco correspondiente codificada por un segmento de gen de anticuerpo de línea germinal, o la secuencia de amino ácido de una o más de dichas regiones de marco que comprenden colectivamente hasta 5 diferencias de amino ácido con relación a la secuencia de amino ácido de dicha región de marco correspondiente codificada por un segmento de gen de anticuerpo de línea germinal.

38. Un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde las secuencias de amino ácido de FW1, FW2, FW3 y FW4 del polipéptido de anticuerpo son las mismas que las secuencias de aminoácido de regiones de marco correspondientes codificadas por un segmento de gen de anticuerpo de línea germinal, o las secuencias de amino ácido de FW1, FW2, FW3 y FW4 colectivamente contienen hasta 10 diferencias de amino ácido con relación a las secuencias de amino ácido de las regiones de marco correspondientes codificadas por dicho segmento de gen de anticuerpo de línea germinal.

39. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 38, en donde las secuencias de amino ácido de dichos FW1, FW2 y FW3 del polipéptido de anticuerpo son las mismas que las secuencias de amino ácido de regiones de marco correspondientes codificadas por segmentos de gen de anticuerpo de línea germinal humana.

40. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicho segmento de gen de anticuerpo de línea germinal humana se selecciona del grupo que consiste de DP47, DP45, DP48 y DPK9.

41. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, dicho polipéptido comprende un dominio variable de inmunoglobulina sencillo que se

enlaza específicamente y monovalentemente a CD40L, y que comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs 7-82, y SEQ ID NOs 246-360.

42. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 41 que antagoniza el enlace de CD40L.

43. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, en donde el polipéptido de dominio variable sencillo que se enlaza a CD40L comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26.

44. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, en donde el polipéptido de dominio variable sencillo que se enlaza a CD40L tiene una secuencia de amino ácido que es idéntica a la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 26, o difiere de la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO: 26 en no más de 25 posiciones de amino ácido, y tiene una secuencia que es al menos 80% homóloga a la secuencia de SEQ ID NO: 26.

45. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, en donde el polipéptido de dominio variable sencillo que se enlaza a CD40L tiene una secuencia de amino ácido que es idéntica a la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 26, o difiere de la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO: 26 en no más de 25 posiciones de amino ácido, y tiene una secuencia de CDR1 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 26.

46. Un polipéptido de anticuerpo de las reivindicaciones 13 o 15, en donde el polipéptido de dominio variable sencillo que se enlaza a CD40L tiene una secuencia de amino ácido que es idéntica a la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 26, o difiere de la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO: 26 en no más de 25 posiciones de amino ácido, y tiene una secuencia de CDR2 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 26.

47. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, en donde el polipéptido de dominio variable sencillo que se enlaza a CD40L tiene una secuencia de amino ácido que es idéntica a la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 26, o difiere de la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO: 26 en

no más de 25 posiciones de amino ácido, y tiene una secuencia de CDR3 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 26.

48. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, en donde el polipéptido de dominio variable sencillo que se enlaza a CD40L tiene una secuencia de amino ácido que es idéntica a la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 26, o difiere de la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO: 26 en no más de 25 posiciones de amino ácido, y tiene una secuencia de CDR1 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 26, y tiene una secuencia de CDR2 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 26.

49. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14 en donde el polipéptido de dominio variable sencillo que se enlaza a CD40L tiene una secuencia de amino ácido que es idéntica a la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 26, o difiere de la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO: 26 en no más de 25 posiciones de amino ácido, y tiene una secuencia de CDR2 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 26, y tiene una secuencia de CDR3 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 26.

50. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, en donde el polipéptido de dominio variable sencillo que se enlaza a CD40L tiene una secuencia de amino ácido que es idéntica a la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO 26, o difiere de la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO: 26 en no más de 25 posiciones de amino ácido, y tiene una secuencia de CDR1 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 26, y tiene una secuencia de CDR3 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 26

51. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, en donde el polipéptido de dominio variable sencillo que se enlaza a CD40L tiene una secuencia de amino ácido que es idéntica a la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 26, o difiere de la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO: 26 en no más de 25 posiciones de amino ácido, y tiene una secuencia de CDR1 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 26, y tiene una secuencia de CDR2 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de

CDR2 de la SEQ ID NO: 26 y tiene una secuencia de CDR3 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 26.

52. El polipéptido de la reivindicación 13 o 14 que comprende la secuencia de CDR1, CDR2 y CDR3 de SEQ ID NO: 26.

53. El polipéptido de la reivindicación 13 o 14 que comprende la secuencia de CDR1, CDR2, y CDR3 de un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo, que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 7-82 y 246-360.

54. Un antagonista de CD40L que tiene una secuencia de CDR1 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 26, y/o una secuencia de CDR2 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 26, y/o una secuencia de CDR3 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 26.

55. Un antagonista de CD40L de la reivindicación 54, que tiene una secuencia de CDR1 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de CDR2 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 26.

56. Un antagonista de CD40L de la reivindicación 54, que tiene una secuencia de CDR2 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de CDR3 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 26.

57. Un antagonista de CD40L de la reivindicación 54, que tiene una secuencia de CDR1 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de CDR3 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 26.

58. Un antagonista de CD40L de la reivindicación 54, que tiene una secuencia de CDR1 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 26, y una secuencia de CDR2 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 26, y una secuencia de CDR3 que es al menos 50% homóloga a la secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 26.

59. El antagonista de CD40L de la reivindicación 58, en donde dicho antagonista es un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo, dAb, FAb, un scFv, un Fv o un Fv enlazado a disulfuro.

60. Un polipéptido de anticuerpo que inhibe el enlace de un dominio variable sencillo que comprende la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 26, a CD40L.

61. El polipéptido de la reivindicación 60, que se enlaza al mismo epítipo de CD40L unido mediante un dominio variable sencillo de anticuerpo que comprende la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 26.

62. El polipéptido de la reivindicación 61 que se enlaza al mismo epítipo de CD40L unido mediante un polipéptido de dominio variable sencillo, que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 7-82 y 246-360, en donde el polipéptido de anticuerpo comprende o consiste de un polipéptido de dominio variable sencillo.

63. El uso del polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 60 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un síntoma de enfermedad autoinmune en un individuo.

64. Una composición que comprende el polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 13 o 14, y un segundo polipéptido de anticuerpo que se enlaza a un ligando diferente de CD40L, en donde dicho polipéptido de anticuerpo que se enlaza a un ligando diferente de CD40L, se enlaza a un ligando seleccionado del grupo que consiste de HSA, TNF α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ , CD2, CD4, CD8, LFA1, LFA3, VLA4, CD80, B7-1, CD28, CD86, B7-2, CTLA-4, CD28, molécula co-estimuladora inducible (ICOS), CD27, CD30, OX40, CD45, CD69, CD3, CD70, ligando de molécula co-estimuladora inducible (ICOSL), OXL40, HVEM (Mediador de la Entrada del Virus del Herpes), LIGHT

65. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada que comprende un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente de la reivindicación 13 o

14, en donde el polipéptido de anticuerpo comprende o consiste de un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo.

66. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 65, en donde dicho polipéptido de anticuerpo se selecciona del grupo que consiste de un dAb, Fab, scFv, Fv, o un Fv enlazado a disulfuro.

67. La formulación de la reivindicación 65, en donde dicho polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente comprende un dominio variable de anticuerpo sencillo que se enlaza a CD40L

68 Un ligando específico dual que comprende un primer dominio variable sencillo de anticuerpo que tiene una especificidad de enlace a un primer antígeno y un segundo dominio variable sencillo que tiene una actividad de enlace a un segundo antígeno, en donde el primer antígeno es CD40L y el segundo dominio variable sencillo es un antígeno de superficie de Célula que Presenta Antígeno, o un antígeno de superficie de célula T.

69 Un ligando de acuerdo con la reivindicación 68, en donde el antígeno de superficie de Célula que Presenta Antígeno se selecciona de uno del grupo que consiste de antígenos de superficie de macrófago activado, antígenos de superficie de célula B activados, antígenos de superficie de la ruta de señalización co-estimuladora, y MHC.

70. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el MHC es clase II.

71. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 70, en donde el MHC clase II es alfa.

72. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 70, en donde el MHC clase II es beta.

73 Un ligando de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el antígeno de superficie de Célula que Presenta Antígeno se selecciona de uno del grupo que consiste de CD28, molécula co-estimuladora inducible (ICOS), CD27, CD30, OX40, CD45, CD69, CD3, CD70, ligando de molécula co-estimuladora

inducible (ICOSL), OXL40, CD80, CD86, HVEM (Mediador de la Entrada del Virus del Herpes) y LIGHT.

74. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el antígeno de superficie de Célula que Presenta Antígeno se selecciona de uno del grupo que consiste de CD28, molécula co-estimuladora inducible (ICOS), CD27, CD30, OX40, CD45, CD69 y CD3.

75. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el antígeno de superficie es un antígeno de superficie del gen B7.

76. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 75, en donde el antígeno de superficie del gen B7 es B7-2, o B7-1.

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-08-09-598
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

D E C L A R A C I O N

Yo, STEPHEN EDWARD SMITH, de 80 Farm Road, Nottingham, Nottinghamshire, NG9 5DA, Reino Unido, un Apoderado de Patentes para Europa y miembro del Chartered Institute de Apoderados de Patentes

DECLARO BAJO JURAMENTO y afirmo lo siguiente:

1. Soy un Socio de Eric Potter Clarkson LLP ("mi firma"), una firma de apoderados de patentes en Park View House, 58 The Ropewalk, Nottingham, NG1 5DD, Reino Unido.
2. Mi firma fue responsable de la presentación de la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/GB2005/003562 (Publicación No. WO 2006/030220 A1) en nombre de Domantis Limited el 16 de septiembre de 2005. Esta solicitud reivindicó prioridad de dos solicitudes de patente de los EU.
3. A pesar de nuestros procedimientos de riguroso control, el número de la segunda solicitud de prioridad fue registrado con un error como US 11/105,512 en el Formato de Solicitud del PCT. El número y fecha de presentación de la primera solicitud de prioridad fue especificado correctamente en el Formato de Solicitud del PCT (US 60/610.819; presentado el 17 de septiembre de 2004).

4. El número correcto de la segunda solicitud de prioridad es US 11/102.512.
5. El 7 de noviembre de 2005, mi firma presentó una copia certificada de ambas solicitudes de prioridad de los EU en la Oficina Internacional de la OMPI, incluyendo una copia de la segunda solicitud de prioridad correcta (US 11/102.512).
6. De conformidad con la Regla 26bis.2(b) PCT vigente desde la fecha de presentación de la Solicitud de Patentes Internacional No. PCT/GB2005/003562 (que corresponde a la Regla 26bis.3(c)(ii) PCT vigente desde el 1 de abril de 2007), mi firma entiende que la segunda reivindicación de prioridad no se ha invalidado en virtud del error anteriormente mencionado en el Formato de Solicitud del PCT.
7. A pesar de la presentación de la segunda solicitud de prioridad correcta (US 11/102.512), la notificación oficial de registro de los documentos de prioridad (Formato PCT/IB/304) indicó el error del segundo documento de prioridad como US 11/105.512. Lamentablemente, este error no fue detectado por mi firma al recibo de la notificación.
8. No tuve conocimiento del error anteriormente mencionado en el número de la segunda solicitud de prioridad hasta el 31 de enero de 2007, poco antes de la fecha límite para el registro en la fase nacional de la Solicitud de Patente Internacional PCT/GB2005/003562 en los Estados designados. De inmediato me comuniqué con la línea de información legal del PCT para informarles del error y solicitar la expedición de una notificación corregida de registro de los documentos de prioridad (Formato PCT/IB/304). Sin embargo, fui notificado por las autoridades del PCT que no existía ningún

422

mecanismo para corregir el error en esta última etapa de la fase internacional. En su lugar, ellos me aconsejaron corregir el error ante las oficinas de patentes nacionales después del registro en la fase nacional.

9. En concordancia, mi firma ahora busca corrección de la segunda solicitud de prioridad a US 11/102.512 respecto de la solicitud de patente de Colombia que se deriva de la Solicitud de Patente Internacional No PCT/GB2005/003562.

(firma: ilegible)

Stephen E. Smith

JURAMENTADO EN 80 Farm Street, Nottingham, Reino Unido

este día 26 de julio de 2007,

ante mí,

(firma: ilegible)

C N Cullen

Notario Público

Nottingham, Inglaterra

Sello Notarial.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

10
PLANS-DE
RELATIONS EXTERNES

7/27/87 AGO 10 A 11:08

OFFICE OF LEGAL ATTACHMENT
BOSWORTH, D.C.

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado C N Cullen
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 30 de julio de 1947
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad los Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número: H474475
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
- Jack Milligan
- Por el Secretario de Estado

**DO SE ASSINARE
ESPECIAMENTE
NEL TEXTO**

7
A. H. A. E. S. C. O. N. T. A.
B. U. A. G. R. A. A. P. A. R. E. T. E. E. I.
C. U. C. P. A. R. E. T. O. D. E. S. C. A. P. E. L. A.
P. A. S. T. I. C. I. O. N. E. S. I. N. D. I. C. A. S.

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de agosto de 2007,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
 INS. 8177/89 MINJUSTICIA
 INTA E. GONZALEZ TAMAYO

AFFIDAVIT

I, STEPHEN EDWARD SMITH, of 80 Farm Road, Nottingham, Nottinghamshire, NG9 5DA, United Kingdom, a European Patent Attorney and Fellow of the Chartered Institute of Patent Attorneys

MAKE OATH and say as follows:

1. I am a Partner at Eric Potter Clarkson LLP ("my firm"), a firm of patent attorneys of Park View House, 58 The Ropewalk, Nottingham, NG1 5DD, United Kingdom.
2. My firm was responsible for the filing of International Patent Application No. PCT/GB2005/003562 (Publication No. WO 2006/030220 A1) on behalf of Domantis Limited on 16 September 2005. This application claimed priority from two US patent applications.
3. Despite our stringent checking procedures, the number of the second priority application was recorded in error as US 11/105,512 on the PCT Request Form. The number and filing date of the first priority application was correctly specified on the PCT Request Form (US 60/610,819; filed 17 September 2004).
4. The correct number of the second priority application is US 11/102,512.
5. On 7 November 2005, my firm filed a certified copy of both US priority applications at the International Bureaus of WIPO, including a copy of the correct second priority application (US 11/102,512).
6. In accordance with Rule 26bis.2(b) PCT as in force at the filing date of International Patent Application No. PCT/GB2005/003562 (which corresponds to Rule 26bis.3(c)(ii) PCT as in force from 1 April 2007), my firm understands that the second priority claim is not invalidated by virtue of the aforementioned error in the PCT Request Form.
7. Despite submission of the correct second priority application (US 11/102,512), the official notification of transmittal of the priority documents (Form PCT/IB/304) indicated the second priority document in error as US 11/105,512. Regrettably, this error was not detected by my firm upon receipt of the notification.
8. I did not become aware of aforementioned error in the number of the second priority application until 31 January 2007, shortly before the deadline for national phase entry of International Patent Application No. PCT/GB2005/003562 into the designated States. I immediately telephoned the PCT legal information line to inform them of the error and to request issuance of a corrected notification of transmittal of the priority documents (Form PCT/IB/304). However, I was advised by the PCT authorities that no mechanism existed for correcting the error

1r

at this late stage of the international phase. Instead, they advised me to correct the error before the national patent offices following national phase entry.

9. Accordingly, my firm now seeks correction of the second priority application to US 11/102,512 in respect of the Colombian patent application derived from International Patent Application No. PCT/GB2005/003562.

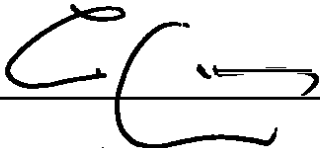


Stephen E Smith

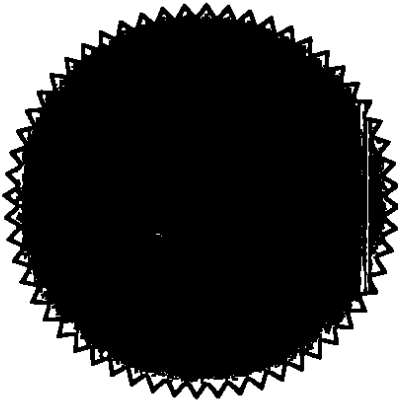
SWORN AT 80 MOUNT STREET NOTTINGHAM UK

this 26 day of July, 2007.

before me,



C N Cullen
Notary Public
Nottingham, England



426

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by C N Cullen
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

- 5 at London/à Londres

6 the/le 30 July 2007

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

- 8 Number/sous No **H474475**

- 9 Stamp
timbre

- 10 Signature Jack Milligan



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

42

427

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-08-13-622
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A QUIEN EL PRESENTE DOCUMENTO PUEDA INTERESAR

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Mayo 30 de 2007

POR MEDIO DE LA PRESENTE CERTIFICAMOS QUE LA ANEXA ES UNA COPIA VERDADERA DE LOS REGISROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS PAPELES DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE CUMPLE CON LOS REQUERIMIENTOS PARA ASIGNARSELE UNA FECHA DE PRESENTACION BAJO 35 USC 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 11/102,512
FECHA DE PRESENTACION: Abril 8 de 2005

EL CODIGO DE PAIS Y NUMERO DE SU SOLICITUD DE PRIORIDAD A SER USADOS PARA PRESENTACION EN EL EXTERIOR BAJO LA CONVENCION DE PARIS, ES US11/102,512

Por autoridad de
Bajo la Secretaria de Comercio para Propiedad Intelectual
Y el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos.

Aparece un sello que dice:
Oficina de Marcas y Patentes
De Los Estados Unidos
Departamento de Comercio

(Firma ilegible)
M. TARVER
Funcionario Certificador

428

NUEVA COMUNICACIÓN DE SOLICITUD DE PATENTE DE UTILIDAD DE LOS ESTADOS
UNIDOS

Expediente de Abogado No. 8039/2132B

CERTIFICADO DE ENVIO BAJO 37 CFR 1.10

Por medio de la presente certifico que el documento (y cualquier documento o derechos relacionados adjuntos) está siendo depositado en el Servicio Postal de los Estados Unidos usando Correo Expreso al Servicio de Destinatario, bajo 37 C.F.R. Sección 1.10 **Etiqueta de Correo Expreso No. EV239983668US** en este día, **Abril 8 de 2005**, franqueo prepago, en un sobre dirigido al Comisionado para Patentes, P O Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Kathleen M. Williams

Nombre de la persona que envía el documento

(Firma ilegible)

Forma de la persona que envía el documento

Comisionado para patentes
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Adjunto a la presente una nueva solicitud de patente de:

Primer Inventor Nombrado (o identificador de la solicitud) Grant et al
Título de la Invención: Composiciones Monovalentes para el enlace a CD40L y Métodos de uso

- Tipo ☒ Nueva
☐ Continuación de: _____
☐ Continuación en parte de: _____
☐ Divisional de: _____

Que está por medio de la presente incorporada para referencia en su totalidad en la solicitud presentada con esta

e incluye los siguientes documentos:

- 1 ☒ Descripción 155 páginas (incluyendo descripción, reivindicaciones, resumen)/85 reivindicaciones (7 independientes)
2 ☒ Declaración/Poder está.
☐ Formalizado ☐ No formalizado ☐ Copia formalizada de la Solicitud Base
☒ NO incluido, pero aplazado bajo 37 C F R § 1 53(f).

- 3 ☒ 15 hojas diferentes de Dibujos ☐ Formales ☒ Informales
4. ☒ Ficha Técnica de la Solicitud
- 5 ☐ Modificación preliminar
- 6 ☐ Declaración de Revelación de Información
☐ Forma 1449 ☐ Una copia de cada referencia de la técnica previa citada
(según sea necesario)
- 7 ☐ Cesión con Portada de Inscripción
- 8 ☒ La prioridad es reivindicada por medio de la presente bajo 35 U.S.C. § 119 con base en la(s) siguiente(s) solicitud(es):

País	Número de Solicitud	Fecha de presentación (día, mes, año)
EU	60/610,819	Septiembre 17 de 2004

9. ☐ La prioridad es reivindicada por medio de la presente bajo 35 U.S.C. § 120 con base en la(s) siguiente(s) solicitud(es)

País	Número de Solicitud	Fecha de presentación (día, mes, año)

- 10 ☐ La prioridad es reivindicada por medio de la presente bajo 35 U.S.C. § 121 con base en la(s) siguiente(s) solicitud(es).

País	Número de Solicitud	Fecha de presentación (día, mes, año)

Las solicitudes anteriores de las cuales se reivindica prioridad están incorporadas aquí en su totalidad en la solicitud presentada con esta

- 11 ☐ Documento(s) de prioridad.
- 12 ☐ Programa de Computadora de microficha (Apéndice)
- 13 ☐ Presentación de Secuencia de Nucleótido y/o Amino Ácido
☐ Copia legible por computador
☐ Copia en papel (idéntica a la copia por computadora)
☐ Declaración que verifica la identidad de las copias anteriores
- 14 ☐ Solicitud para No publicación y Certificación bajo 35 USC 122 (b)(2)(B)(i)
- 15 ☐ Declaración de Estado de Entidad Pequeña, De acuerdo a 37 C.F.R. § 1.27.

16. Cálculo de derechos

DERECHOS POR	REIVINDICACIONES TOTALES	REIVINDICACIONES EN EXCESO	DERECHOS	MONTO DEBIDO
Derechos de presentación básicos				\$300 00
Reivindicaciones totales Excediendo 20 (37 C.F.R. § 1.16(c))	91	71	\$50 00	\$3,500 00
Reivindicaciones independientes	7	4	\$200 00	\$800 00

430

Excediendo 3 (37 C F R § 1 16(b))				
Reivindicaciones múltiples dependientes (37 C F R § 1 16(d))	Si		\$360 00	\$360 00
Derechos por tamaño de la solicitud (101-150 paginas suma \$250, 151-200 suma otros \$250, etc)			\$250 00	\$500 00
Derechos de Búsqueda de Utilidad				\$500 00
Derechos de Examen de Utilidad				\$200 00
Subtotal – Derechos de Presentación debidos	MULTIPLICAR POR 0 50			\$6,210 00
Reducción del 50% si es Entdad Pequeña (37 C F R §§ 1 9, 1 27, 1 28)				-
DERECHOS DE PRESENTACION TOTALES DEBIDOS				\$6,210 00
Derechos de Inscripción de Cesión (si es aplicable) (37 C F R § 1 21 (h))	0		\$40 00	-
GRAN TOTAL DEBIDO				\$6,210.00

17 EL PAGO es.

- ☒ El Comisionado por medio de la presente está autorizado a acreditar cualquier derecho a la cuenta de Depósito 16-0085, Ref 8039/2132B
- ☐ No incluido, pero aplazado bajo 37 C F R § 1.53(f)

18. Toda la correspondencia para la solicitud adjunta debe ser dirigida a_

Katheleen M. Williams
Número de Cliente 29933
 111 Huntington Avenue
 Boston, MA 02199-7613

19 Otro _____

Respetuosamente presentada,

Fecha: Abril 8 de 2005

Por. (Firma ilegible)
 Nombre Kathleen M Williams
 No. De registro 34,380

5
431

Expediente de Abogado No._ 8039/2132B PATENTE

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Solicitud de	Grant, et al
Serial No	No asignado aún
Presentada	Abril 8 de 2005
Titulada	Composiciones Monovalentes para el Enlace a CD40L y Métodos de Uso

CERTIFICADO DE ENVIO BAJO 37 CFR 1.10

Por medio de la presente certifico que el documento (y cualquier documento o derechos relacionados adjuntos) está siendo depositado en el Servicio Postal de los Estados Unidos usando Correo Expreso al Servicio de Destinatario, bajo 37 C.F.R. Sección 1.10 Etiqueta de Correo Expreso No. EV239983668US en este día, Abril 8 de 2005, franqueo prepago, en un sobre dirigido al Comisionado para Patentes, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Kathleen M. Williams

Nombre de la persona que envía el documento

(Firma ilegible)

Forma de la persona que envía el documento

Comisionado para patentes

P.O. Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

CARTA DE COMUNICACION

Adjunto para presentación en la solicitud de patente identificada anteriormente, favor encuentre los siguientes documentos:

1. Comunicación de Nueva Solicitud de Patente;
2. Solicitud de Patente (155 páginas);
3. Quince (15) hojas de dibujos informales de las Figs. 1-14;
4. Ficha Técnica de la Solicitud; y
5. Tarjeta Postal de Retorno.

432

El Comisionado para Patentes está por medio de la presente autorizado para acreditar cualquier derecho a la Cuenta de Depósito No. 16-0085, Referencia 8039/2132B. Un duplicado de esta carta de comunicación está adjunta con este fin.

Respetuosamente presentada,

Fecha: Abril 8 de 2005

(Firma ilegible)

Nombre: Kathleen M. Williams

No. De registro: 34,380

Cliente No.. 29933

Palmer & Dodge LLP

111 Huntington Avenue

Boston, MA 02199-7613

Tel: 617-239-0100

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de anticuerpo humano que es monovalente para el enlace a CD40L (gp39).
2. El polipéptido de anticuerpo humano de la reivindicación 1, que se disocia del CD40L humano con un K_d en el rango de 50 nM a 20 pM, inclusive, determinado mediante resonancia de plasmón superficial.
3. El polipéptido de anticuerpo humano de la reivindicación 1, en donde dicho polipéptido de anticuerpo inhibe el enlace de CD40L a CD40.
4. El polipéptido de anticuerpo humano de la reivindicación 1, en donde el enlace de dicho polipéptido de anticuerpo a CD40L no agoniza sustancialmente la actividad de CD40.
5. El anticuerpo humano de la reivindicación 1, en donde dicho polipéptido de anticuerpo inhibe el enlace de CD40 a CD40L, y no agoniza sustancialmente la señalización por CD40.
6. El polipéptido de anticuerpo humano de la reivindicación 1, en donde el enlace de dicho polipéptido de anticuerpo a CA40L no induce sustancialmente la fosforilación JNK en células T Jurkat.
7. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el enlace de dicho polipéptido de anticuerpo a CD40L no induce sustancialmente la secreción IFN- γ por células T Jurkat co-estimuladas con anticuerpo anti-CD3.
8. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la presencia de dicho polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación de plaqueta estándar no produce la agregación de más del 25% sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo.
9. El polipéptido de anticuerpo humano de la reivindicación 1, en donde dicho polipéptido comprende un dominio variable de inmunoglobulina sencillo que se enlaza a CD40L.

10. El polipéptido de anticuerpo humano de la reivindicación 9, en donde dicho dominio variable de inmunoglobulina sencillo es un dominio V_H o un V_L .
11. El polipéptido de anticuerpo humano de la reivindicación 1, en donde dicho polipéptido se selecciona del grupo que consiste de un dAb, un FAb, un scFv, un Fv, o un Fv enlazado a disulfuro.
12. Un polipéptido de anticuerpo humano enlazado a PEG de la reivindicación 1.
13. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a PEG de la reivindicación 12, que tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 24 kD.
14. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a PEG de la reivindicación 12, en donde dicho PEG está enlazado a dicho anticuerpo en un residuo de cisteína o lisina
15. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 12, en donde el tamaño total del PEG es de 20 a 60 kD, inclusive.
16. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a PEG de la reivindicación 12, que tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 200 kD.
17. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a PEG de la reivindicación 12, que tiene una vida media in vivo aumentada con relación a la misma composición de polipéptido que no tiene polietilenglicol enlazado.
18. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a PEG de la reivindicación 17, en donde la vida media $t_{1/2}$ de la composición de polipéptido es aumentada en 10% o más.
19. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a PEG de la reivindicación 17, en donde la vida media $t_{1/2}$ de la composición de polipéptido está en el rango de 0 25 minutos a 12 horas.

20. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a PEG de la reivindicación 17, en donde la vida media t_{β} de la composición de polipéptido es aumentada en 10% o más.
21. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a PEG de la reivindicación 17, en donde la vida media t_{β} está en el rango de 12 a 48 horas.
22. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 1, que está enlazado a albúmina de suero humana (HSA).
23. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 22, que tiene una vida media in vivo aumentada con relación a la misma composición de polipéptido que no tiene HSA enlazado.
24. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a HSA de la reivindicación 22, en donde la vida media t_{α} de la composición de polipéptido es aumentada en 10% o más.
25. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a HSA de la reivindicación 22, en donde la vida media t_{α} de la composición de polipéptido está en el rango de 0.25 minutos a 12 horas.
26. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a HSA de la reivindicación 22, en donde la vida media t_{β} de la composición de polipéptido es aumentada en 10% o más.
27. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a HSA de la reivindicación 22, en donde la vida media t_{β} está en el rango de 12 a 48 horas.
28. El anticuerpo humano de la reivindicación 1, que comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs 7-82.
29. Un polipéptido de anticuerpo humano que tiene una secuencia de amino ácido al menos 85% idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOS 7-82, y SEQ ID NOs: 246-360, cuyo polipéptido de anticuerpo se enlaza específicamente y monovalentemente a CD40L

30. El anticuerpo humano de la reivindicación 1, que inhibe el enlace de CD40L a CD40 con un IC_{50} en el rango de 20 pM a 1.5 μ M, inclusive.
31. Una composición que comprende el polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 1, que está fusionado a un polipéptido de anticuerpo que se enlaza a un ligando diferente de CD40L.
32. La composición de la reivindicación 31, en donde dicho polipéptido de anticuerpo que se enlaza a un ligando diferente de CD40L, se enlaza a un ligando seleccionado del grupo que consiste de HSA, $TNF\alpha$, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ , CD2, CD4, CD8, CTLA4, LFA1, LFA3 y VLA4.
33. El polipéptido de anticuerpo humano de la reivindicación 1, que está libre de un dominio Fc
34. El polipéptido de anticuerpo humano de la reivindicación 33, en donde la presencia de dicho polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación de plaqueta estándar no produce la agregación de más del 25% sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo.
35. Un polipéptido de enlace a antígeno, dicho polipéptido comprende un dominio variable de inmunoglobulina sencillo que se enlaza específicamente y monovalentemente a CD40L.
36. El polipéptido de la reivindicación 35 que consiste de un dominio variable de inmunoglobulina sencillo humano.
37. El polipéptido de la reivindicación 35, que se disocia del CD40L humano con un K_d en el rango de 50 nM a 20 pM, inclusive, determinado mediante resonancia de plasmón superficial.
38. El polipéptido de la reivindicación 35, en donde dicho polipéptido inhibe el enlace de CD40L a CD40.
39. El polipéptido de la reivindicación 35, que inhibe el enlace de CD40 a CD40L y que tiene un IC_{50} en el rango de 20 pM a 1.5 μ M, inclusive.

40. El polipéptido de la reivindicación 35, en donde el enlace de dicho polipéptido a CD40L no agoniza sustancialmente la actividad de CD40.
41. El polipéptido de la reivindicación 35, en donde el enlace de dicho polipéptido a CD40L no induce sustancialmente la fosforilación JNK en células T Jurkat.
42. El polipéptido de la reivindicación 35, en donde el enlace de dicho polipéptido de anticuerpo a CD40L no induce sustancialmente la secreción IFN- γ por células T Jurkat co-estimuladas con anticuerpo anti-CD3.
43. El polipéptido de anticuerpo HUMANO de la reivindicación 35, en donde la presencia de dicho polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación de plaqueta estándar no produce la agregación de más del 25% sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo.
44. El polipéptido de la reivindicación 35, en donde dicho dominio variable de inmunoglobulina sencillo es un dominio variable de inmunoglobulina sencillo humano.
45. El polipéptido de la reivindicación 35, en donde dicho dominio variable de inmunoglobulina sencillo es un dominio V_H o un V_L .
46. Un polipéptido enlazado a PEG de la reivindicación 35.
47. El polipéptido enlazado a PEG de la reivindicación 46, que tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 24 kD.
48. El polipéptido enlazado a PEG de la reivindicación 46, en donde dicho PEG está enlazado a dicho anticuerpo en un residuo de cisteína o lisina.
49. El polipéptido enlazado a PEG de la reivindicación 46, en donde el tamaño total del PEG es de 20 a 60 kD, inclusive.
50. El polipéptido enlazado a PEG de la reivindicación 46, que tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 200 kD.

51. El polipéptido enlazado a PEG de la reivindicación 46, que tiene una vida media in vivo aumentada con relación a la misma composición de polipéptido que no tiene polietilenglicol enlazado.
52. El polipéptido humano enlazado a PEG de la reivindicación 46, en donde la vida media t_{α} de la composición de polipéptido es aumentada en 10% o más.
53. El polipéptido enlazado a PEG de la reivindicación 46, en donde la vida media t_{α} de la composición de polipéptido está en el rango de 0 25 minutos a 12 horas.
54. El polipéptido enlazado a PEG de la reivindicación 46, en donde la vida media t_{β} de la composición de polipéptido es aumentada en 10% o más.
55. El polipéptido enlazado a PEG de la reivindicación 46, en donde la vida media t_{β} está en el rango de 12 a 48 horas.
56. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 35, que está enlazado a albúmina de suero humana (HSA).
57. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 56, que tiene una vida media in vivo aumentada con relación a la misma composición de polipéptido que no tiene HSA enlazado.
58. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a HSA de la reivindicación 56, en donde la vida media t_{α} de la composición de polipéptido es aumentada en 10% o más.
59. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a HSA de la reivindicación 56, en donde la vida media t_{α} de la composición de polipéptido está en el rango de 0.25 minutos a 12 horas.
60. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a HSA de la reivindicación 56, en donde la vida media t_{β} de la composición de polipéptido es aumentada en 10% o más.

61. El polipéptido de anticuerpo humano enlazado a HSA de la reivindicación 56, en donde la vida media $t_{1/2}$ está en el rango de 12 a 48 horas
62. El polipéptido de la reivindicación 35, que comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs 7-82.
63. El polipéptido de la reivindicación 35, que está libre de un dominio Fc.
64. Un polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina que tiene una secuencia de amino ácido al menos 85% idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOS 7-82, y SEQ ID NOs: 246-360, cuyo polipéptido de anticuerpo se enlaza específicamente y monovalentemente a CD40L.
65. El polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina de la reivindicación 64, que comprende un dominio variable de inmunoglobulina sencillo que se enlaza específicamente y monovalentemente a CD40L.
66. El polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina de la reivindicación 64, que antagoniza el enlace de CD40L
67. El polipéptido de la reivindicación 64, que inhibe el enlace de CD40 a CD40L y que tiene un IC_{50} en el rango de 20 pM a 1.5 μ M, inclusive.
68. El polipéptido de la reivindicación 64, en donde dicho polipéptido de enlace a antígeno inhibe la interacción de CD40 con CD40L, pero no agoniza sustancialmente la señalización intracelular por CD40.
69. El polipéptido de enlace a antígeno de la reivindicación 64, que además comprende un polipéptido de anticuerpo que se enlaza a un ligando diferente de CD40L.
70. La composición de la reivindicación 69, en donde dicho polipéptido de anticuerpo que se enlaza a un ligando diferente de CD40L, se enlaza a un ligando seleccionado del grupo que consiste de HSA, $TNF\alpha$, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ , CD2, CD4, CD8, CTLA4, LFA1, LFA3 y VLA4

71. Un método para antagonizar el enlace de CD40 a CD40L en un individuo, el método comprende administrar un polipéptido de la reivindicación 1, reivindicación 35 o reivindicación 64 a dicho individuo, en donde dicho polipéptido antagoniza el enlace de CD40 a CD40L en dicho individuo.

72. Un método para antagonizar una actividad de CD40 o CD40L en un individuo, el método comprende administrar un polipéptido de la reivindicación 1, reivindicación 35 o reivindicación 64 a dicho individuo, en donde dicho polipéptido antagoniza una actividad de de CD40 o CD40L o ambas.

73. Un método para el tratamiento o prevención de lupus eritematoso sistémico (SLE) en un individuo, el método comprende administrar un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente en una cantidad efectiva para tratar o prevenir un síntoma de SLE.

74. Un polipéptido de anticuerpo que es monovalente para el enlace a CD40L, en donde dicho polipéptido de anticuerpo comprende un marco universal.

75. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 38, en donde dicho marco universal comprende un marco VH seleccionado del grupo que consiste de DP47, DP45 y DP38, y/o el marco VL es DPK9.

76. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 74, que comprende un sitio de enlace a ligando genérico.

77. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 76, en donde el sitio de enlace a ligando genérico se selecciona del grupo que consiste de proteína A, proteína L y proteína G.

78. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 74, en donde el polipéptido de anticuerpo comprende un dominio variable que tiene una o más regiones de marco que comprenden una secuencia de amino ácido que es la misma que la secuencia de amino ácido de una región de marco correspondiente codificada por un segmento de gen de anticuerpo de línea germinal humana, o las secuencias de amino ácido de una o más de dichas regiones de marco que comprenden colectivamente hasta 5 diferencias de amino ácido con relación a la secuencia de

amino ácido de dicha región de marco correspondiente codificada por un segmento de gen de anticuerpo de línea germinal humana.

79. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 74, en donde el polipéptido de anticuerpo comprende un dominio variable, en donde las secuencias de amino ácido de FW1, FW2, FW3 y FW4 son las mismas que las secuencias de aminoácido de regiones de marco correspondientes codificadas por un segmento de gen de anticuerpo de línea germinal humana, o las secuencias de anticuerpo de FW1, FW2, FW3 y FW4 colectivamente contienen hasta 10 diferencias de amino ácido con relación a las secuencias de amino ácido de las regiones de marco correspondientes codificadas por dicho segmento de gen de anticuerpo de línea germinal humana.

80. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 78 o reivindicación 79, que comprende un dominio variable de anticuerpo que comprende las regiones FW1, FW2 y FW3, y la secuencia de amino ácido de dichas FW1, FW2 y FW3 son las mismas que las secuencias de amino ácido de regiones de marco correspondientes codificadas por segmentos de gen de anticuerpo de línea germinal humana.

81. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 78 o 79, en donde dichos segmentos de gen de anticuerpo de línea germinal humana se selecciona del grupo que consiste de DP47, DP45, DP48 y DPK9.

82. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 74, que comprende un dominio V_H que no es un dominio variable de inmunoglobulina camélido o murino.

83. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 82, que comprende un dominio V_H que no contiene uno o más amino ácidos que son específicos para los dominios variables de inmunoglobulina camélidos comparados con los dominios V_H humanos.

84. Una formulación farmacéutica de liberación extendida que comprende un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente

85. La formulación de la reivindicación 84, en donde dicho polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente comprende un dominio variable de inmunoglobulina sencillo que se enlaza a DC40L.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 13 de agosto de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

PA 1616970



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

May 30, 2007

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 11/102,512

FILING DATE: April 08, 2005

THE COUNTRY CODE AND NUMBER OF YOUR PRIORITY APPLICATION, TO BE USED FOR FILING ABROAD UNDER THE PARIS CONVENTION, IS US11/102,512

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



**M. TARVER
Certifying Officer**

NEW UNITED STATES UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL

Atty. Docket No.: 8039/2132B

CERTIFICATE OF MAILING UNDER 37 CFR 1.10

I hereby certify that the paper (and any paper or fee referred to as being enclosed) is being deposited with the United States Postal Service using Express Mail to Addressee Service, under 37 C.F.R. Section 1.10, Express Mail Label No. EV239983668US on this date, April 8, 2005, postage prepaid, in an envelope addressed to Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Kathleen M. Williams

Name of Person Mailing Paper

Signature of Person Mailing Paper

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Enclosed herewith is a new patent application of:

First Named Inventor (or application identifier): Grant, et al.

Title of Invention: Compositions Monovalent for CD40L Binding and Methods of Use

Type: ☒ New
☐ Continuation of _____
☐ Continuation-in-Part of _____
☐ Divisional of: _____
which is hereby incorporated by reference in its entirety into the application filed herewith,

and includes the following papers:

1. ☒ Specification 155 pages (including specification, claims, abstract)/85 claims (7 independent)
2. ☒ Declaration/Power of Attorney is:
☐ Executed ☐ Unexecuted ☐ Executed copy from Parent Application
☒ NOT included, but deferred under 37 C.F.R. § 1.53(f).
3. ☒ 15 Distinct sheets of ☐ Formal ☒ Informal Drawings
4. ☒ Application Data Sheet
5. ☐ Preliminary Amendment.
6. ☐ Information Disclosure Statement
☐ Form 1449 ☐ A copy of each cited prior art reference (as necessary)
7. ☐ Assignment with Recordation Cover Sheet.
☒ Priority is hereby claimed under 35 U.S.C. § 119 based upon the following application(s):

Country	Application Number	Date of Filing (day, month, year)
US	60/610,819	17 September 2004

9. ☐ Priority is hereby claimed under 35 U.S.C. § 120 based upon the following application(s):

Application Number	Date of Filing (day, month, year)

10. ☐ Priority is hereby claimed under 35 U.S.C. § 121 based upon the following application(s):

Application Number	Date of Filing (day, month, year)

113007 U.S. PTO
11/102512

040805

NEW UNITED STATES UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL

Atty. Docket No.: 8039/2132B

The above applications from which priority is claimed are hereby incorporated in their entirety into the application filed herewith.

11. ☐ Priority document(s).
12. ☐ Microfiche Computer Program (Appendix).
13. ☐ Nucleotide and/or Amino Acid Sequence Submission.
 - ☐ Computer Readable Copy.
 - ☐ Paper Copy (identical to computer copy).
 - ☐ Statement verifying identity of above copies.
14. ☐ Request for Non-Publication and Certification under 35 USC 122 (b)(2)(B)(i)
15. ☐ Statement of Small Entity Status, Pursuant to 37 C.F.R. §1.27.

16. Calculation of Fees:

FEES FOR	TOTAL CLAIMS	EXCESS CLAIMS	FEE	AMOUNT DUE
Basic Filing Fee (37 C.F.R. § 1.16(a))				\$300.00
Total Claims in Excess of 20 (37 C.F.R. § 1.16(c))	91	71	\$50.00	\$3,550.00
Independent Claims in Excess of 3 (37 C.F.R. § 1.16(b))	7	4	\$200.00	\$800.00
Multiple Dependent Claims (37 C.F.R. § 1.16(d))	Yes		\$360.00	\$360.00
Application Size Fee (101-150 pages add \$250; 151-200 add another \$250, etc.)			\$250.00	\$500.00
Utility Search Fee				\$500.00
Utility Examination Fee				\$200.00
Subtotal - Filing Fee Due				\$6,210.00
Reduction by 50%, if Small Entity (37 C.F.R. §§ 1.9, 1.27, 1.28)	MULTIPLY BY 0.50			-
TOTAL FILING FEE DUE				\$6,210.00
Assignment Recordation Fee (if applicable) (37 C.F.R. § 1.21(h))	0		\$40.00	-
GRAND TOTAL DUE				\$6,210.00

PAYMENT is:

- ☒ The Commissioner is hereby authorized to charge any fees to Deposit Account 16-0085, Ref. 8039/2132B.
- ☐ not included, but deferred under 37 C.F.R. § 1.53(f).

18. All correspondence for the attached application should be directed to:

Kathleen M. Williams
Customer Number 29933
111 Huntington Avenue
Boston, MA 02199-7613

19. Other: _____

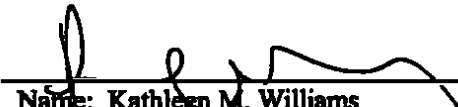
446

NEW UNITED STATES UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL

Atty. Docket No.: 8039/2132B

Respectfully submitted,

Date: April 8, 2005

By: 
Name: Kathleen M. Williams
Registration No.: 34,380

447

Atty. Docket No.: 8039/2132B

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application of: Grant, et al.
Serial No.: Not Yet Assigned
Filed: April 8, 2005
Entitled: Compositions Monovalent for CD40L
Binding and Methods of Use

CERTIFICATE OF MAILING UNDER 37 CFR 1.10

I hereby certify that the paper (and any paper or fee referred to as being enclosed) is being deposited with the United States Postal Service using Express Mail to Addressee Service, under 37 C.F.R. Section 1.10, Express Mail Label No. EV239983668US on this date, April 8, 2005, postage prepaid, in an envelope addressed to Commissioner for Patents, P O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Kathleen M. Williams

Name of Person Mailing Paper

Signature of Person Mailing Paper

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

TRANSMITTAL LETTER

Enclosed for filing in the above-identified patent application, please find the following documents:

1. New Patent Application Transmittal;
2. Patent Application, (155 pages);
3. Fifteen (15) sheets of informal drawings of Figs 1-14;
4. Application Data Sheet; and
5. Return Post Card.

The Commissioner for Patents is hereby authorized to charge any fees to Deposit Account No. 16-0085, Reference 8039/2132B. A duplicate of this transmittal letter is enclosed for this purpose.

Respectfully submitted,

Date: April 8, 2005

Name: Kathleen M. Williams

Registration No.: 34,380

Customer No.: 29933

Palmer & Dodge LLP

111 Huntington Avenue

Boston, MA 02199-7613

Tel: 617-239-0100

CLAIMS

1. A human antibody polypeptide that is monovalent for binding to CD40L (gp39).
2. The human antibody polypeptide of claim 1 which dissociates from human CD40L with a K_d in the range of 50 nM to 20 pM, inclusive, as determined by surface plasmon resonance.
3. The human antibody polypeptide of claim 1, wherein said antibody polypeptide inhibits the binding of CD40L to CD40.
4. The antibody polypeptide of claim 1 wherein binding of said antibody polypeptide to CD40L does not substantially agonize CD40 activity.
5. The human antibody of claim 1 wherein said antibody polypeptide inhibits the binding of CD40 to CD40L, and does not substantially agonize signaling by CD40.
6. The antibody polypeptide of claim 1 wherein binding of said antibody polypeptide to CD40L does not substantially induce JNK phosphorylation in Jurkat T-cells.
7. The antibody polypeptide of claim 1 wherein binding of said antibody polypeptide to CD40L does not substantially induce IFN- γ secretion by Jurkat T-cells co-stimulated with anti-CD3 antibody.
8. The antibody polypeptide of claim 1 wherein the presence of said antibody polypeptide in a standard platelet aggregation assay does not result in aggregation more than 25% over the aggregation observed in a negative control assay.
9. The human antibody polypeptide of claim 1 wherein said polypeptide comprises a single immunoglobulin variable domain that binds CD40L.
10. The human antibody polypeptide of claim 9 wherein said single immunoglobulin variable domain is a V_H or a V_L domain.
11. The human antibody polypeptide of claim 1 in which said antibody polypeptide is selected from the group consisting of a dAb, a FAb, an scFv, an Fv, or a disulfide-bonded Fv.

12. A PEG-linked human antibody polypeptide of claim 1.
13. The PEG-linked human antibody polypeptide of claim 12 which has a hydrodynamic size of at least 24 kD.
14. The PEG-linked human antibody polypeptide of claim 12 wherein said PEG is linked to said antibody at a cysteine or lysine residue.
15. The PEG-linked antibody polypeptide of claim 12 wherein the total PEG size is from 20 to 60 kD, inclusive.
16. The PEG-linked human antibody polypeptide of claim 12 which has a hydrodynamic size of at least 200 kD.
17. The PEG-linked human antibody polypeptide of claim 12 which has an increased in vivo half-life relative to the same polypeptide composition lacking linked polyethylene glycol.
18. The PEG-linked human antibody polypeptide of claim 17 wherein the the t_{α} -half life of the polypeptide composition is increased by 10% or more.
19. The PEG-linked human antibody polypeptide of claim 17 wherein the the t_{α} -half life of the polypeptide composition is in the range of 0.25 minutes to 12 hours.
20. The PEG-linked human antibody polypeptide of claim 17 wherein the t_{β} -half life of the polypeptide composition is increased by 10% or more.
21. The PEG-linked human antibody polypeptide of claim 17 wherein the t_{β} -half life is in the range of 12 to 48 hours.
22. An antibody polypeptide of claim 1 which is linked to human serum albumin (HSA).
23. The antibody polypeptide of claim 22 which has an increased in vivo half-life relative to the same polypeptide composition lacking linked HSA.
24. The HSA-linked human antibody polypeptide of claim 22 wherein the the t_{α} -half life of the polypeptide composition is increased by 10% or more.

25. The HSA-linked human antibody polypeptide of claim 22 wherein the the t_{α} -half life of the polypeptide composition is in the range of 0.25 minutes to 12 hours.
26. The HSA-linked human antibody polypeptide of claim 22 wherein the t_{β} -half life of the polypeptide composition is increased by 10% or more.
- 5 27. The HSA-linked human antibody polypeptide of claim 22 wherein the t_{β} -half life is in the range of 12 to 48 hours.
28. The human antibody of claim 1 which comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs 7-82.
29. A human antibody polypeptide which has an amino acid sequence at least 85% identical to a
10 sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs 7-82, which antibody polypeptide specifically and monovalently binds CD40L.
30. The human antibody of claim 1 which inhibits binding of CD40L to CD40 with an IC_{50} in the range of 20 pM to 1.5 μ M, inclusive.
31. A composition comprising the antibody polypeptide of claim 1 which is fused to an antibody
15 polypeptide which binds a ligand other than CD40L.
32. The composition of claim 31 wherein said antibody polypeptide which binds a ligand other than CD40L binds a ligand selected from the group consisting of HSA, $TNF\alpha$, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ , CD2, CD4, CD8, CTLA4, LFA1, LFA3 and VLA4.
33. The human antibody polypeptide of claim 1 which is free of an Fc domain.
- 20 34. The human antibody polypeptide of claim 33 wherein the presence of said antibody polypeptide in a standard platelet aggregation assay does not result in aggregation of more than 25% over the aggregation observed in a negative control assay.
35. An antigen-binding polypeptide, said polypeptide comprising a single immunoglobulin variable domain which specifically and monovalently binds CD40L.

36. The polypeptide of claim 35 which consists of a human single immunoglobulin variable domain.
37. The polypeptide of claim 35 which dissociates from human CD40L with a K_d in the range of 50 nM to 20 pM, inclusive, as determined by surface plasmon resonance.
- 5 38. The polypeptide of claim 35, wherein said polypeptide inhibits the binding of CD40L to CD40.
39. The polypeptide of claim 35 which inhibits the binding of CD40 to CD40L and which has an IC_{50} in the range of 20 pM to 1.5 μ M, inclusive.
- 10 40. The polypeptide of claim 35 wherein binding of said polypeptide to CD40L does not substantially agonize CD40 activity.
41. The polypeptide of claim 35 wherein binding of said polypeptide to CD40L does not substantially induce JNK phosphorylation in Jurkat T-cells.
42. The polypeptide of claim 35 wherein binding of said polypeptide to CD40L does not substantially induce IFN- γ secretion by Jurkat T-cells co-stimulated with anti-CD3 antibody.
- 15 43. The human antibody polypeptide of claim 35 wherein the presence of said antibody polypeptide in a standard platelet aggregation assay does not result in aggregation of more than 25% over the aggregation observed in a negative control assay.
44. The polypeptide of claim 35 wherein said single immunoglobulin variable domain is a human single immunoglobulin variable domain.
- 20 45. The polypeptide of claim 35 wherein said single immunoglobulin variable domain is a V_H or a V_L domain.
46. A PEG-linked polypeptide of claim 35.
47. The PEG-linked polypeptide of claim 46 which has a hydrodynamic size of at least 24 kD.

48. The PEG-linked polypeptide of claim 46 wherein said PEG is linked to said antibody at a cysteine or lysine residue.
49. The PEG-linked polypeptide of claim 46 wherein the total PEG size is from 20 to 60 kD, inclusive.
50. The PEG-linked polypeptide of claim 46 which has a hydrodynamic size of at least 200 kD.
51. The PEG-linked polypeptide of claim 46 which has an increased in vivo half-life relative to the same polypeptide composition lacking linked polyethylene glycol.
52. The PEG-linked human polypeptide of claim 46 wherein the the t_{α} -half life of the polypeptide composition is increased by 10% or more.
53. The PEG-linked polypeptide of claim 46 wherein the the t_{α} -half life of the polypeptide composition is in the range of 0.25 minutes to 12 hours.
54. The PEG-linked polypeptide of claim 46 wherein the t_{β} -half life of the polypeptide composition is increased by 10% or more.
55. The PEG-linked polypeptide of claim 46 wherein the t_{β} -half life is in the range of 12 to 48 hours.
56. An antibody polypeptide of claim 35 which is linked to human serum albumin (HSA).
57. The antibody polypeptide of claim 56 which has an increased in vivo half-life relative to the same polypeptide composition lacking linked HSA.
58. The HSA-linked human antibody polypeptide of claim 56 wherein the the t_{α} -half life of the polypeptide composition is increased by 10% or more.
59. The HSA-linked human antibody polypeptide of claim 56 wherein the the t_{α} -half life of the polypeptide composition is in the range of 0.25 minutes to 12 hours.
60. The HSA-linked human antibody polypeptide of claim 56 wherein the t_{β} -half life of the polypeptide composition is increased by 10% or more.

61. The HSA-linked human antibody polypeptide of claim 56 wherein the t_{1/2}-half life is in the range of 12 to 48 hours.
62. The polypeptide of claim 35 which comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs 7-82.
- 5 63. The polypeptide of claim 35 which is free of an Fc domain.
64. An immunoglobulin variable domain polypeptide which has an amino acid sequence at least 85% identical to a sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs 7-82, which polypeptide specifically and monovalently binds CD40L.
65. The immunoglobulin variable domain polypeptide of claim 64 which comprises a single
10 immunoglobulin variable domain which specifically and monovalently binds CD40L.
66. The immunoglobulin variable domain polypeptide of claim 64 which antagonizes the binding of CD40L.
67. The polypeptide of claim 64 which inhibits the binding of CD40 to CD40L and which has an IC₅₀ in the range of 20 pM to 1.5 μM, inclusive.
- 15 68. The polypeptide of claim 64 wherein said antigen-binding polypeptide inhibits the interaction of CD40 with CD40L, but does not substantially agonize intracellular signaling by CD40.
69. The antigen-binding polypeptide of claim 64 which further comprises an antibody polypeptide which binds a ligand other than CD40L.
- 20 70. The composition of claim 69 wherein said antibody polypeptide which binds a ligand other than CD40L binds a ligand selected from the group consisting of HSA, TNFα, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN-γ, CD2, CD4, CD8, CTLA4, LFA1, LFA3 and VLA4.
71. A method of antagonizing the binding of CD40 to CD40L in an individual, the method comprising administering a polypeptide of claim 1, claim 35 or claim 64 to said individual,
25 wherein said polypeptide antagonizes the binding of CD40 to CD40L in said individual.

72. A method of antagonizing an activity of CD40 or CD40L in an individual, the method comprising administering a polypeptide of claim 1, claim 35 or claim 64 to said individual wherein said polypeptide antagonizes an activity of CD40 or CD40L or both.

73. A method of treating or preventing a symptom of systemic lupus erythematosus (SLE) in an individual, the method comprising administering a monovalent anti-CD40L antibody polypeptide to said individual in an amount effective to treat or prevent a symptom of SLE.

74. An antibody polypeptide that is monovalent for binding to CD40L, wherein said antibody polypeptide comprises a universal framework.

75. The antibody polypeptide of claim 74 wherein said universal framework comprises a VH framework selected from the group consisting of DP47, DP45 and DP38, and/or the VL framework is DPK9.

76. The antibody polypeptide of claim 74 which comprises a generic ligand binding site.

77. The antibody polypeptide of claim 76 wherein the generic ligand binding site is selected from the group consisting of protein A, protein L and protein G.

78. The antibody polypeptide of claim 74 wherein the antibody polypeptide comprises a variable domain having one or more framework regions comprising an amino acid sequence that is the same as the amino acid sequence of a corresponding framework region encoded by a human germline antibody gene segment, or the amino acid sequences of one or more of said framework regions collectively comprises up to 5 amino acid differences relative to the amino acid sequence of said corresponding framework region encoded by a human germline antibody gene segment.

79. The antibody polypeptide of claim 74 wherein the antibody polypeptide comprises a variable domain, wherein the amino acid sequences of FW1, FW2, FW3 and FW4 are the same as the amino acid sequences of corresponding framework regions encoded by a human germline antibody gene segment, or the antibody sequences of FW1, FW2, FW3 and FW4 collectively contain up to 10 amino acid differences relative to the amino acid sequences of corresponding framework regions encoded by said human germline antibody gene segment.

80. The antibody polypeptide of claim 78 or claim 79 which comprises an antibody variable domain comprising FW1, FW2 and FW3 regions, and the amino acid sequence of said FW1, FW2 and FW3 are the same as the amino acid sequences of corresponding framework regions encoded by human germline antibody gene segments.
- 5 81. The antibody polypeptide of claim 78 or 79 wherein said human germline antibody gene segment is selected from the group consisting of DP47, DP45, DP48 and DPK9.
82. The antibody polypeptide of claim 74, comprising a V_H domain that is not a camelid or murine immunoglobulin variable domain.
- 10 83. The antibody polypeptide of claim 82, comprising a V_H domain that does not contain one or more amino acids that are specific to Camelid immunoglobulin variable domains as compared to human V_H domains.
84. An extended release pharmaceutical formulation comprising a monovalent anti-CD40L antibody polypeptide.
- 15 85. The formulation of claim 84 wherein said monovalent anti-CD40L antibody polypeptide comprises a single immunoglobulin variable domain that binds CD40L.