LLOREDA·CAMACHO &CO
Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, D.C. Tel: +57 (1) 3264270 – 6069700 Fax +57 (1) 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-154195- -00008-0000
Fecha: 2015-07-16 16:32:53 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 523 RESPUESTA Folios: 18

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

**Trámite: 11**
**Evento: 378**
**Actuación: 523**

Re: PI.-**ABBVIE, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"INMUNOGLOBULINAS DE DOMINIO VARIABLE DUAL BIESPECÍFICAS DE IL-1 ALFA Y BETA Y SU USO"**.-Clase **C07K 16/24**.-Expediente número **13-154.195.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 3 de Marzo de 2015 y a mi memorial del 25 de Mayo de 2015.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de Excepción a la patentabilidad, unidad de invención, claridad de las reivindicaciones, novedad y nivel inventivo, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa y limitada las proteínas de enlace capaces de enlazar antígenos específicos, lo cual es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

| Nueva Reivindicación | Soporte |
|---|---|
| 1 | Corresponde a la reivindicación 6 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada para así diferenciar la invención del estado del arte previo. |
| 2 | Corresponde a la reivindicación 7 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada y diferenciar la invención del estado del arte previo. Además su dependencia ha cambiado de acuerdo con la nueva reivindicación 1. |
| 3-4 | Corresponden a las reivindicaciones 8 y 9 actualmente presentadas, en donde su dependencia ha cambiado de acuerdo con la nueva reivindicación 1. |
| 5 | Corresponde a la reivindicación 10 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada para así diferenciar la invención del estado del arte previo. Además su dependencia ha cambiado de acuerdo con la nueva reivindicación 1. |
| 6-7 | Corresponden a las reivindicaciones 24 y 25 actualmente presentadas, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada para así diferenciar la invención del estado del arte previo. |
| 8 | Corresponde a la reivindicación 26 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada y diferenciar la invención del estado del arte previo. Además su dependencia ha cambiado de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1, 6 o 7. |
| 9-10 | Corresponden a las reivindicaciones 27 y 28 actualmente presentadas, en donde su dependencia ha cambiado de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1, 6 o 7. |
| 11 | Corresponde a la reivindicación 29 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada para así diferenciar la invención del estado del arte previo. Además su dependencia ha cambiado de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1, 6 o 7. |

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

| | |
|---|---|
| 12-13 | Corresponden a las reivindicaciones 33 y 37 actualmente presentadas, en donde su dependencia ha cambiado de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1, 6 o 7. |
| 14 | Corresponde a la reivindicación 38 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada y diferenciar la invención del estado del arte previo. Además su dependencia ha cambiado de acuerdo con la nueva reivindicación 13. |
| 15 | Corresponde a la reivindicación 40 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada para así diferenciar la invención del estado del arte previo. Además su dependencia ha cambiado de acuerdo con la nueva reivindicación 14. |
| 16-17 | Corresponden a las reivindicaciones 41-42 actualmente presentadas, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada y diferenciar la invención del estado del arte previo. Además su dependencia ha cambiado de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 15 y 16 respectivamente. |
| 18 | Corresponde a la reivindicación 51 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada y diferenciar la invención del estado del arte previo. Además su dependencia ha cambiado de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 15-17. |
| 19 | Corresponde a la reivindicación 56 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada y diferenciar la invención del estado del arte previo. Además su dependencia ha cambiado de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1-12. |
| 20 | Corresponde a la reivindicación 57 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada y diferenciar la invención del estado del arte previo. Además su dependencia ha cambiado de acuerdo con la nueva reivindicación 19. |
| 21 | Corresponde a la reivindicación 59 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada y diferenciar la invención del estado del arte previo. Además, la última etapa del método descrito presenta dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1, 6 o 7. |

| | |
|---|---|
| 22-23 | Corresponden a las reivindicaciones 61 y 62 actualmente presentadas, en donde su dependencia ha cambiado de acuerdo con la nueva reivindicación 21. |
| 24 | Corresponde a la reivindicación 65 actualmente presentada, en donde se ha modificado su contenido y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada y diferenciar la invención del estado del arte previo. Además su dependencia ha cambiado de acuerdo con la nueva reivindicación 21. |
| 25 | Corresponden a la reivindicación 66 actualmente presentada, en donde su dependencia ha cambiado de acuerdo con la nueva reivindicación 21. |
| 26-27 | Corresponden a nuevas reivindicaciones que presentan sustento en las nuevas reivindicaciones 2 y 6. Además de esto, presentan dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 1. |
| 28-30 | Corresponde a nuevas reivindicaciones que presentan sustento en las nuevas reivindicaciones 2 y 6. Además de esto, presentan dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 6. |
| 31-32 | Corresponde a nuevas reivindicaciones que presentan sustento en las nuevas reivindicaciones 2 y 6. Además de esto, presentan dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 7. |
| 33-36 | Corresponden a nuevas reivindicaciones que presentan sustento en las nuevas reivindicaciones 2 y 6. Además de esto, presentan dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 1. |

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones **1-5, 11-23, 30-32, 34-36, 39, 43-50, 52-55, 58, 60, 63-64 y 67-72** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 36 reivindicaciones,** las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las proteínas de enlace capaces de enlazar antígenos que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

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

4. **EXPECIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

Frente a este respecto, me permito mencionar que el Señor Examinador establece que el objeto de las reivindicaciones 40, 43 - 45 no es patentable de acuerdo con los literales (a)-(d) de la Decisión Andina 486 de 2000, puesto que hace referencia a células que no se encuentran definidas en términos de 'una línea celular'.

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones 43-45 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio, por lo que se superan los argumentos establecidos por el Señor Examinador frente a estas reivindicaciones.

Ahora bien, con respecto a la reivindicación 40, me permito manifestar que esta reivindicación ahora corresponde a la nueva reivindicación 15 dentro del capítulo reivindicatorio modificado. Así entonces, dicha modificación se realizó con el fin de aclarar que la célula huésped es una célula transformada/recombinante en la que se ha introducido ADN exógeno.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que **la célula huésped reclamada es una célula recombinante modificada que no es de origen natural.** Por lo tanto, esta nueva reivindicación de ninguna manera contiene materia que no sea patentable.

Con referencia en lo mencionado, me permito mencionar que un experto en la técnica al leer el capítulo descriptivo de la presente solicitud, entendería sin ningún problema el uso de vectores y células huésped para producir la proteína de unión de la invención (Páginas 136-137 de la presente solicitud). Además, la memoria descriptiva también proporciona un número de diferentes células huésped que podrían ser utilizadas, por ejemplo, células de hámster CHO, células de levadura y células de *E. coli*. Por lo tanto, la persona versada en la materia conoce las células huésped específicas para reproducir la invención sin tener que especificar una línea celular particular.

Por todo lo anterior y teniendo en cuenta la modificación realizada a esta reivindicación, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

5. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- ✓ *"En primer lugar, se recuerda a la solicitante que una reivindicación independiente debe reclamar el objeto a partir de todas sus características técnicas esenciales y que un anticuerpo o una proteína de unión a antígeno debe reclamarse a partir de su función y estructura completa, es decir a partir de la secuencia de aminoácidos de sus seis CDRs o de la cadena variable ligera y la cadena variable pesada. Al respecto, en la reivindicación 1 se reclama una proteína de unión que comprende una cadena de polipéptidos, donde la cadena de polipéptidos está definida por la formula VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, sin que sea explicado de forma clara cada uno de los componentes. Para VD1 y VD2, que corresponden a dominios variables de cadena pesada, se desconoce su estructura, igualmente para el dominio constante C; la expresión "X1 es un conector con la condición que no sea CH1" tampoco es claro pues en el capítulo descriptivo no se aclara qué es CH1. Tampoco es claro cómo ambos dominios variables pueden estar unidos en ausencia de un enlazador (cuando n vale cero). Por último debe indicarse a que inmunoglobulina corresponde la región Fc. Se sugiere tener en cuentas las anteriores recomendaciones para las reivindicaciones 3, 6, 24 y 25. Además, se recuerda a la solicitante que un anticuerpo no se reclama a partir del antígeno al cual se une sino a partir de la estructura del mismo."*

  *"Un anticuerpo no debe caracterizarse a partir de la estructura del antígeno al cual se enlaza sino a partir de la secuencia completa de sus cadenas variables pesadas o ligeras o sus CDRs (Reivindicación 6)."*

Frente a este respecto, inicialmente me permito mencionar que las reivindicaciones 1 y 3 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, las reivindicaciones 6, 24 y 25 corresponden a las nuevas reivindicaciones 1, 6 y 7, en donde estas han sido modificadas con el fin de aclarar que las proteínas de enlace se caracterizan por comprenden 6 CDRs, con tres CDRs en un dominio variable de cadena pesada VD1 y tres CDRs en un dominio variable de cadena ligera VD1 que se une a IL-1β (SEQ ID NOs. 30 y 31 o SEQ ID NOs. 32 y 33).

Así entonces, la mención de las secuencias de aminoácidos que incluyen las regiones determinantes de complementariedad CDRs contribuyen a una completa definición de la invención, ya que las características mencionadas en estas reivindicaciones corresponden específicamente a una proteína de enlace, caracterizada porque comprende dos cadenas de polipéptidos.

Por otro lado, el Señor Examinador, establece que *la expresión "X1 es un conector con la condición que no sea CH1"* no es clara pues en el capítulo descriptivo no se aclara qué es CH1. Con base en esta objeción y con el fin de acatar la sugerencia del Señor

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

Examinador, me permito mencionar que esta expresión se eliminó de estas reivindicaciones.

Por todo lo anterior y teniendo en cuenta la modificación realizada a estas reivindicaciones, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

✓ *"En las reivindicaciones 2, 4 y 7 se caracteriza la secuencia de los dominios variables VD1 y VD2, sin embargo no se tiene claridad de cual de dichas secuencias corresponde a cada uno de los dominios."*

En conexión con la anterior objeción me permito resaltar que las reivindicaciones 2 y 4 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio de la presente aplicación, por lo que se superan los argumentos establecidos por el Señor Examinador en cuanto a estas reivindicaciones.

Por otro lado, me permito señalar que la reivindicación 7 corresponde a la nueva reivindicación 2, en donde se ha eliminado la referencia de los dominios variables VD1 y VD2, y ahora se especifica concretamente que el dominio variable de cadena pesada del dominio de unión a antígeno que une al antígeno IL-1 alfa comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NOs: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, y 46 y además menciona que los dominios variables de cadena ligera del dominio de unión a antígeno que une al antígeno IL-1 alfa comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NOs: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, y 47.

Así entonces, teniendo en cuenta la anterior modificación, es claro que la nueva reivindicación 2 es concisa y contiene información que detalla y complementa la nueva reivindicación 1, mencionando SEC ID Nos específicas y haciendo referencia a dominios variables de cadena pesada del dominio de unión a un antígeno en concreto.

✓ *"La reivindicación 5 no es clara pues indica que n, de acuerdo con las reivindicadores 1 y 3, es O, cuando las reivindicaciones 1 y 3 definan que n podría ser 0 o 1. Además, como se mencionó anteriormente, tampoco es claro cómo ambos dominios variables pueden estar unidos en ausencia de un enlazador (cuando n vale cero)."*

*"Las cadenas variables de un anticuerpo no deben caracterizarse a partir del anticuerpo progenitor del cual se obtienen. Se recuerda que la única forma válida para caracterizar una cadena variable de un anticuerpo es su Estructura (secuencia de aminoácidos) (Reivindicaciones 12 - 22)."*

*"Las reivindicaciones 22 y 23 reclaman una proteína de unión a antígeno a partir de propiedades deseadas o parámetros, lo cual no corresponde a características técnicas de la invención que permitan diferenciarlo del estado de la técnica. Por el contrario, corresponden a resultados a alcanzar que no definen la materia."*

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones 5, 12-23 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio, por lo que se superan los argumentos establecidos por el Señor Examinador frente a estas reivindicaciones.

✓ *"La reivindicación 9 no es clara puesto que reclama una proteína de unión con cuatro sitios funcionales, sin que estos estén caracterizados."*

En conexión a la anterior objeción, me permito mencionar que la reivindicación 9 corresponde a la nueva reivindicación 4, la cual se refiere a la proteína de enlace de la nueva reivindicación 1, donde la proteína de enlace comprende dos primeras cadenas de polipéptidos y dos segundas cadenas de polipéptidos.

Así entonces, este sentido me permito manifestar que con respecto a las reivindicaciones dependientes, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en su numeral 2.6.4.2, menciona lo siguiente: " *El examinador deberá tener en cuenta que la dependencia está dada porque todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes en la reivindicación dependiente (...). En consecuencia, una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger.*

Frente a lo anterior, y teniendo en cuenta la modificación hecha a la reivindicación independiente 1, las nuevas reivindicaciones dependientes incluyen las características esenciales de la nueva reivindicación 1. Por lo tanto, la proteína de enlace reclamada en la nueva reivindicación 4 define que la proteína de enlace de la nueva reivindicación 1 se caracteriza por tener dos primeras cadenas de polipéptidos y dos segundas cadenas de polipéptidos. Adicionalmente, dicha reivindicación dependiente limita aún más el alcance de la materia reclamada en la nueva reivindicación 1 al definir esta *característica técnica esencial complementaria* de la proteína de unión.

Frente a este respecto, me permito manifestar que la proteína de unión de las nuevas reivindicaciones dependientes son completamente claras y permiten la comparación con el estado de la técnica. Por todo lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción mencionada a este respecto sea retirada.

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

✓ *"Las reivindicaciones 26 – 28, 35, 36 están redactadas en términos de un resultado a alcanzar que no definen el producto, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.*
*Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto."*

Respecto al anterior señalamiento, me permito resaltar que, tal y como se mencionó en el numeral 3 del presente memorial, las reivindicaciones 35 y 36 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado.

Ahora bien, con respecto a las reivindicaciones 26-28 (nuevas reivindicaciones 8-10), estas han sido modificadas con el fin de complementar las nuevas reivindicaciones 1, 6 y 7, ya que estas reivindicaciones ahora definen secuencias específicas de dominios variables de cadena pesada y ligera VD1 y VD2. Por lo tanto, las características mencionadas en las reivindicaciones dependientes 8-10 como rangos concretos de la constante de velocidad de asociación (Kon), constante de velocidad de disociación (Koff) y constante de disociación (Kd) complementan la materia reclamada en las reivindicaciones independientes, permitiendo una distinción exacta y estructural de la proteína de enlace que se pretende proteger. Por lo tanto, se considera que estas reivindicaciones son claras y concisas.

✓ *"El conjugado de las reivindicaciones 29 – 32 debe estar definido Claramente a partir de las características técnicas del agente que se conjuga a la proteína de enlace y la forma en que se lleva a cabo la conjugación."*

Frente a lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones 30-32 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

Por otro lado, la reivindicación 29 (nueva reivindicación 11) ha sido modificada con el propósito de incluir estructuras conjugadas específicas utilizadas en la presente invención. Por lo que, una persona versada en la materia al leer en detalle la memoria descriptiva de la presente aplicación entendería que el término "conjugado" se refiere a la proteína de unión como un anticuerpo químicamente unido a una segunda fracción química como un agente citotóxico o terapéutico, en donde el término "agente" hace referencia a un compuesto químico, una mezcla de compuestos químicos, una macromolécula biológica o un extracto a base de materiales biológicos (Página 63 y 64 de la presente aplicación).

En conexión a lo anterior, me permito manifestar que dichas modificaciones especifican de manera clara el objeto que se reclama en esta invención. Por lo tanto, amablemente solicito a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

✓ *"La molécula de ácido nucleico debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleotídica de la misma y hacer referencia a la(s) secuencia(s) del anticuerpo completo (reivindicación 37).*

*"Un vector debe reclamarse con una identificación y una estructura definida, indicando al menos el tipo de vector y la secuencia de ácido nucleico que contiene (reivindicación 38)."*

Con respecto a las anteriores objeciones, me permito manifestar que las secuencias del anticuerpo completo, el tipo de vector y la secuencia de ácido nucleico se encuentran incluidas dentro del capítulo descriptivo de la presente solicitud. Por lo tanto, una persona versada en la materia al leer dicho capítulo entenderá que cada amino ácido mencionado en las reivindicaciones de la actual solicitud se encuentra codificado por ácidos nucleicos/nucleótidos basados en un sistema ampliamente conocido (Página 94, Presente solicitud).

Así entonces, la relación entre los aminoácidos y los tripletes de ácidos nucleicos que los codifican son plenamente conocidos en el estado del arte y se encuentran en distintas referencias bibliográficas.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito mencionar que un claro ejemplo de lo mencionado, es que un experto en la materia sabría que la fenilalanina puede ser codificada por los codones de ARNm UUU y UUC, y que el aminoácido cisteína se encuentra codificado por los codones UGU y UGC. Además, la memoria descriptiva de la presente aplicación describe cómo se preparan los vectores de expresión que codifican estos genes (Página 118, presente aplicación). Por lo tanto, se considera que las nuevas reivindicaciones son suficientemente claras para un experto versado en la técnica. En consecuencia, amablemente solicito que estas objeciones sean retiradas.

✓ *"La célula huésped transformada, reclamada en las reivindicaciones 40 - 50, debe ser definida como una línea celular, y debe ser restringida, pues de lo contrario se considerará materia exceptuada de patentabilidad."*

Ahora bien, con respecto a esta objeción, me permito manifestar que las reivindicaciones 43-50 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado.

Sin embargo, en cuanto a las reivindicaciones 40-42 (nuevas reivindicaciones 15-17) me permito resaltar que con base en las modificaciones realizadas a las reivindicaciones independientes del nuevo capítulo reivindicatorio, estas ahora definen de manera concreta características esenciales de la célula huésped que aclaran que dicha célula huésped es una célula transformada/recombinante en la que se ha introducido ADN exógeno.

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

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que la célula huésped reclamada es una célula recombinante modificada que no es de origen natural. Por lo tanto, estas nuevas reivindicaciones de ninguna manera pueden ser objetadas por incumplir los requerimientos de patentabilidad.

Con referencia en lo mencionado, me permito mencionar que un experto en la técnica al leer el capítulo descriptivo de la presente solicitud, entendería sin ningún problema el uso de estas células huésped para producir la proteína de unión de la invención mencionada en la presente invención (Páginas 136-137 de la presente solicitud).

- ✓ *"Las reivindicaciones de procedimiento deben referirse a unas actividades organizadas en una serie de pasos de manera determinada. El método de producción del anticuerpo de la reivindicación 51 corresponde a un resultado a alcanzar, ya que se busca producir una proteína, sin indicar las condiciones específicas en que debiera realizarse el cultivo, ni las características del medio que le permitieran a la célula producir la proteína de interés. Las reivindicaciones 52 – 54 caracterizan en método a partir del porcentaje de proteína producida,lo cual no es una característica del método."*

Con referencia a la anterior objeción, inicialmente me permito mencionar que las reivindicaciones 52-54 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, en conexión con la reivindicación 51 (nueva reivindicación 18), me permito resaltar que la modificación realizada se hizo con el fin de incluir características del método de producción de la proteína de enlace, en donde se especifica que este método comprende cultivar la célula huésped para permitir la expresión de la proteína DVD en las células huéspedes o secreción de las proteínas de DVD en el medio de cultivo en el cual las células huéspedes crecen; y recuperar las proteínas de enlace del medio de cultivo.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que la sugerencia del Señor examinador fue tenida en cuenta para subsanar satisfactoriamente la objeción a este respecto.

- ✓ *"Una composición farmacéutica debe estar definida por sus ingredientes (compuesto activo y excipientes) y las proporciones de los mismos (Reivindicación 56 - 58)."*

Ante el anterior señalamiento, me permito mencionar que la reivindicación 58 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.

Ahora, la reivindicación 56 (nueva reivindicación 19) ha sido modificada con el fin de especificar que la proteína de unión es el ingrediente activo, y la reivindicación 57 (nueva reivindicación 20) menciona la identidad del agente terapéutico adicional.

Así entonces, la composición farmacéutica comprende un ingrediente activo biológico que no puede ser limitado por una formulación específica o una concentración, ya que este debe ser administrado en diferentes formulaciones y concentraciones basado en los requerimientos específicos de cada paciente, además de tener en cuenta factores como la farmacocinética (Páginas 104-110, presente aplicación). En vista de los anteriores argumentos, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

✓ *"El método de la reivindicación 59 está caracterizado en términos de un resultado a alcanzar pues los pasos a) y b) se refieren a la obtención de anticuerpo capaz de enlazar un antígeno, sin indicar como se llevó a cabo dicha obtención. El paso c) se refiere a la construcción de una cadena de polipéptido, sin indicar las condiciones necesarias para ello y el paso d) se refiere a expresar la cadena de polipéptido, sin referirse a donde o en qué sistema se desea expresar dicho polipéptido. Además, el método está reclamado a partir de las propiedades deseadas de la proteína de unión, la cual es el producto de dicho método, pero no se describen las características técnicas del método (reivindicaciones 60 – 72). Se recuerda a la solicitante que las reivindicaciones de procedimiento deben referirse a unas actividades organizadas en una serie de pasos de manera determinada indicando las condiciones necesarias."*

En respuesta a lo anterior, me permito mencionar que la reivindicación 59 (nueva reivindicación 21) ha sido modificada con el fin de aclarar que el método que involucra la **construcción por un método recombinante de cadenas de polipéptidos** de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1, 6 o 7, además de expresar **el uso de una célula huésped en un medio de cultivo** de la cadena de polipéptido de la inmunoglobulina de dominio variable dual capaz de enlazar ese primer y segundo antígeno, en donde la célula huésped es una célula recombinante en la cual el ADN exógeno se ha introducido, y donde la proteína de enlace es producida por una célula huésped.

Así entonces, dicho método menciona etapas concretas para la producción de una proteína de enlace. Por lo tanto, amablemente solicito a ese Despacho, que la objeción a este respecto sea retirada.

Con base en lo anterior, me permito resaltar que teniendo en cuenta las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio y las sugerencias del Señor Examinador, el nuevo capítulo reivindicatorio presenta información puntual y limitada que define la

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

presente invención además de estar plenamente soportada por la memoria descriptiva de esta aplicación.

En vista de lo anterior, resulta evidente que la materia reclamada es clara y concisa y que además incorpora elementos esenciales que deben ser tomados en consideración al realizar la evaluación de la solicitud. Por todo lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

6. **UNIDAD DE INVENCIÓN.**

Inicialmente, el Señor Examinador objeta la unidad de invención de la presente solicitud, señalando que existen 11 grupos inventivos en la materia reclamada, los cuales presentan como concepto común una proteína de unión bivalente y tetravalente capaz de unirse a IL-1alfa o/y IL-1beta, en donde dicho concepto no cumple con el requisito de novedad y nivel inventivo de acuerdo con los documentos D1 y D3.

Con el fin de superar la anterior modificación, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio se refiere directamente al grupo inventivo 6, que abarca proteínas DVD-Ig que tienen secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera a partir de proteínas de afinidad a IL-1β obtenidos de un anticuerpo parental E26 (es decir, SEQ ID NOs de unión: 30 y 31 y SEQ ID NO: 32 y 33; Tabla 2 de la descripción de la actual invención).

Así entonces, un experto en la técnica al leer el capítulo descriptivo de la presente solicitud reconocería que las secuencias de DVD-Ig comparten una homología sustancial en las secuencias de IL-1β.

En ese sentido, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio contiene las características esenciales de la invención y en donde sus reivindicaciones dependientes complementan de manera adecuada la información detallada en las reivindicaciones independientes. Por lo tanto, el nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con el requerimiento de unidad de invención.

7. **NOVEDAD.**

Ahora bien, el Señor Examinador asegura que las reivindicaciones 1 y 6 en estudio no cumplen con el requisito de novedad en vista de las enseñanzas del documento **US 20090304693 (D1).**

En este sentido, me permito mencionar que con base a lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, la reivindicación 1 fue eliminada del capítulo reivindicatorio modificado.

Ahora bien, con respecto a la reivindicación 6 (nueva reivindicación 1) me permito mencionar que el Señor examinador asegura que las características esenciales de proteína de esta reivindicación habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña una proteína de unión a un par de antígenos seleccionados del grupo que consiste en IL-1alfa e IL-1beta, caracterizada porque comprende una primera y una segunda cadena de polipéptidos, en donde la cadena de polipéptidos comprende a formula VDI-(XI)n-VD2-C-(X2)n. En consecuencia, la reivindicación 6 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

En este sentido, me permito resaltar que la modificación de la nueva reivindicación 1 se centra en aclarar que los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD1 o el dominio variable de la cadena pesada y ligera VD2 forman un dominio de unión a antígeno que se une al antígeno IL-1beta que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30 y 31 o SEQ ID NOs: 32 y 33.

Es importante resaltar que, si bien el documento D1 da a conocer proteínas de enlace DVD-Ig específicas que actúan contra diferentes antígenos como CD20, IgF1, TNF y EGFR (Resumen y Tabla 2, documento D1), es evidente que dicha anterioridad no incluye o divulga la misma secuencia específica de aminoácidos correspondiente a las secuencias SEQ ID NOs: 30 y 31 o SEQ ID NOs: 32 y 33 de la nueva reivindicación 1 de la presente invención.

Sin embargo, tras la atenta revisión de las enseñanzas de D1, se pudo establecer que tal documento no divulga de manera específica las proteínas de enlace de la invención, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial. En este sentido, me permito manifestar que el documento D1 **no enseña ni menciona específicamente en ninguna parte la proteína de unión caracterizada porque comprende una primera y segunda cadenas de polipéptidos, en donde la primera cadena de polipéptidos comprende un primer VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n con exactamente las mismas SEQ ID Nos: 30 y 31 o SEQ ID Nos 32 y 33 que definen las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera VD1 y VD2.**

Así entonces, en el contexto de las patentes es claro que para que un documento afecte la novedad de una solicitud, éste debe revelar, de manera explícita y específica, todas y cada una de las características de la invención interactuando de la misma manera que lo hacen en la solicitud. De acuerdo con la Guía para el examen de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, el señor Examinador debe *"verificar (...) si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad".*

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

En vista de este señalamiento, es absolutamente evidente que **las proteínas de enlace reclamadas en la nueva reivindicación 1 son totalmente novedosas** frente a las enseñanzas del documento D1 porque dicha anterioridad de ninguna manera divulga las mismas características, elementos y SEQ ID NOs de estas moléculas.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia de la nueva reivindicación 1 y sus respectivas reivindicaciones dependientes presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

8. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 2, carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **US 7612181 B2 (D2) y US 20090311253 (D3).**

Asimismo, el Señor examinador objeta la materia reclamada en la reivindicación 4 con base en el documento **US 20090304693 (D1),** y las reivindicaciones 7 y 8-72 con respecto a las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2**.

En conexión con lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones 1-5, 11-23, 30-32, 34-36, 39, 43-50, 52-55, 58, 60, 63-64 y 67-72 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, con respecto a la reivindicación 7 (nueva reivindicación 2) y las demás reivindicaciones que pertenecen al Grupo inventivo No. 6 que son consideras en el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, el Señor examinador establece que los documentos D1 y D2 son considerados el estado de la técnica más cercano a la invención allí definidas, ya que el documento D1 enseña proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas así como métodos para producirlas, las cuales son útiles en el tratamiento, prevención y diagnóstico de una enfermedad. Por otra parte, el documento D2 da a conocer proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas así como métodos para producirlas, las cuales son útiles en el tratamiento, prevención y diagnóstico de una enfermedad crónica.

Con referencia a lo anterior, me permito resaltar que en comparación con las enseñanzas de dichos documentos, la actual invención enseña características diferentes y materia reclamada distinta a la divulgada en estas anterioridades.

Así entonces, al realizar un análisis exhaustivo de los documentos D1 y D2 es claro que estos **no mencionan o sugieren proteínas de enlace que comprenden las secuencias de aminoácidos específicas, ni mencionan las características funcionales de enlace de las proteínas reclamadas en la presente aplicación.**

Sin embargo, es importante resaltar que el Señor examinador en su concepto técnico No. 2036 **admite** que las secuencias mencionadas de la actual invención **son novedosas** ya que ninguna de las secuencias de aminoácidos enseñadas en las anterioridades D1 y D2 son 100% idénticas a las SEQ ID Nos: 30-33 reclamadas en esta invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito mencionar que con base a las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio se evidencian características técnicas adicionales sobre las enseñanzas del estado del arte. Específicamente, los datos de esta aplicación muestran que proteínas de enlace DVD-Ig contiene secuencias novedosas que muestran ser efectivas para unir y neutralizar concretamente al antígeno IL-1β (Descripción de la presente aplicación Tablas 6-10), en donde esta información de ninguna manera es divulgada por las anteriores D1 o D2. Además de esto, las proteínas de enlace DVD-Ig a IL-1α/IL-1β reclamadas en la presente aplicación abarcan afinidades de enlace de orden ***picomolar*** (ensayo BIAcore®) y potenciales de neutralización (ensayo MRC5) para antígenos objetivo como IL-1β.

Por otro lado, me permito resaltar que el documento D2 divulga secuencias que unen a IL-1β, mostrando datos para proteínas DVD-Ig en la Tabla 13, columna 87 de dicho documento, las cuales presentan potencias del orden ***nanomolar,*** lo cual es realmente bajo en comparación con los valores de neutralización de las proteínas de enlace que tiene SEQ ID Nos:30-32, las cuales presentan valores EC50 en el rango picomolar. Así entonces, este dato de enlace del orden picomolar es un contraste contundente con los valores EC50 presentados por las proteínas de enlace DVD-Ig. Adicionalmente, es relevante mencionar que las proteínas de enlace aquí reclamadas demuestran una afinidad mejorada para IL-1β en comparación con cualquiera de los enlazantes a 1L-1β divulgados por el documento D2.

Visto lo anterior, es absolutamente evidente que **las proteínas de enlace capaces de enlazar antígenos específicos presentan nivel inventivo** frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, ya que dichas anterioridades de ninguna manera divulgan la misma configuración estructural y la misma funcionalidad de las moléculas reclamadas en la presente invención.

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

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia de la nueva reivindicación 2 y las reivindicaciones dependientes del nuevo capítulo reivindicatorio presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

9. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al definir proteínas de enlace con características específicas que además están plenamente soportadas dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que dichas proteínas de enlace, las cuales son objeto de la solicitud en estudio, no pueden ser anticipadas y de ninguna manera resultaría evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

10. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **381** a **389** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **36 reivindicaciones**.

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

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

## REIVINDICACIONES

**1.** Una proteína de enlace, caracterizada porque comprende primera y segunda cadenas de polipéptidos, en donde la primera cadena de polipéptidos comprende un primer VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada;

C es un dominio constante de cadena pesada;

X1 es un enlazante;

X2 es una región Fc; y

en donde la segunda cadena de polipéptidos comprende un segundo VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera;

C es un dominio constante de cadena ligera;

X1 es un enlazante;

X2 no comprende una región Fc;

n es 0 o 1, en donde la proteína de enlace es capaz de enlazar un par de antígenos seleccionados del grupo que consiste de IL-1alfa,

en donde incluso los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD1 o el dominio variable de la cadena pesada y ligera VD2 forman un dominio de unión a antígeno que se une al antígeno IL-1beta y comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30 y 31 o SEQ ID NOs: 32 y 33, y

donde los dominios variables de cadena pesada y ligera de VD1 o VD2 forman un dominio de unión al antígeno que se une al antígeno IL-1 alfa.

**2.** La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, donde el dominio variable de cadena pesada del dominio de unión a antígeno que une al antígeno IL-1 alfa comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NOs: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, y 46 y en donde los dominios variables de cadena ligera del dominio de unión a antígeno que une al antígeno IL-1 alfa comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NOs: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, y 47.

**3.** La proteína de enlace de la reivindicación 1, donde X1 o X2 es una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NOs 1-29.

**4.** La proteína de enlace de la reivindicación 1, donde la proteína de enlace comprende dos primeras cadenas de polipéptidos y dos segundas cadenas de polipéptidos.

**5.** La proteína de enlace de la reivindicación 1, donde la región Fc es una región Fc de secuencia variante.

**6.** Una proteína de enlace capaz de enlazar dos antígenos que comprenden cuatro cadenas de polipéptidos, donde dos cadenas de polipéptidos comprenden 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 enlazante;

X2 es una región Fc; y

en donde dos cadenas de polipéptidos comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera;

C es un dominio constante de cadena ligera;

X1 es un enlazante;

X2 no comprende una región Fc;

n es 0 o 1; en donde los dominios variables de cadena pesada y ligera VD1 forman un dominio de unión a antígeno que une el antígeno IL-1beta.

y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NOs: 30 y 31 o SEC ID NOs: 32 y 33; y

donde los dominios variables de cadena pesada y ligera VD2 forman un dominio de unión a antígeno que une el antígeno IL-1alfa.

**7.** Una proteína de enlace capaz de enlazar dos antígenos que comprenden cuatro cadenas de polipéptidos, donde dos cadenas de polipéptidos comprenden 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 enlazante

X2 es una región Fc; y

n es 0 o 1; y

en donde dos cadenas de polipéptidos comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera;

C es un dominio constante de cadena ligera;

X1 es un enlazante;

X2 no comprende una región Fc; y

n es 0 o 1; en donde los dominios variables de cadena pesada y ligera VD2 forman un dominio de unión a antígeno que une el antígeno IL-1beta.

y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NOs: 30 y 31 o SEC ID NOs: 32 y 33; y

donde los dominios variables de cadena pesada y ligera VD1 forman un dominio de unión a antígeno que une el antígeno IL-1alfa.

**8.** La proteína de enlace de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, o 7 donde dicha proteína de enlace tiene una constante de velocidad de asociación (Kon) para uno o más objetivos seleccionados del grupo que consiste de: al menos aproximadamente $10^2M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^3M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^4M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^5M^{-1}s^{-1}$; y al menos aproximadamente $10^6M^{-1}s^{-1}$,

y una constante de velocidad de disociación (Koff) para uno o más objetivos seleccionados del grupo que consiste de: a lo sumo aproximadamente $10^{-3}s^{-1}$; a lo sumo aproximadamente $10^{-4}s^{-1}$; a lo sumo aproximadamente $10^{-5}s^{-1}$; y a lo sumo aproximadamente $10^{-6}s^{-1}$, y/o

una constante de disociación (KD) para uno o más objetivos seleccionados del grupo que consiste de: a lo sumo aproximadamente $10^{-7}$ M; a lo sumo aproximadamente $10^{-8}$ M; a lo sumo aproximadamente $10^{-9}$ M; a lo sumo aproximadamente $10^{-10}$ M; a lo sumo aproximadamente $10^{-11}$ M; a lo sumo aproximadamente $10^{-12}$ M; y a lo sumo aproximadamente $10^{-13}$ M, como se mide por resonancia de plasmón de superficie.

**9.** La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, 6 o 7 donde dicha proteína de enlace tiene una constante de velocidad de disociación (Koff) para uno o más objetivos seleccionados del grupo que consiste de: a lo sumo

aproximadamente $10^{-3}s^{-1}$; a lo sumo aproximadamente $10^{-4}S^{-1}$; a lo sumo aproximadamente $10^{-5}s^{-1}$; y a lo sumo aproximadamente $10^{-6}s^{-1}$, como se mide por resonancia de plasmón de superficie.

**10.** La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, 6 o 7 donde dicha la proteína de enlace tiene una constante de disociación (KD) para uno o más objetivos seleccionados del grupo que consiste de: a lo sumo aproximadamente $10^{-7}$ M; a lo sumo aproximadamente $10^{-8}$ M; a lo sumo aproximadamente $10^{-9}$ M; a lo sumo aproximadamente $10^{-10}$ M; a lo sumo aproximadamente $10^{-11}$ M; a lo sumo aproximadamente $10^{-12}$ M; y a lo sumo $10^{-13}$ M.

**11.** Un conjugado de proteína de enlace, caracterizado porque comprende una proteína de enlace las reivindicaciones 1, 6 o 7, dicho conjugado de proteína de enlace adicionalmente comprende un agente seleccionado del grupo que consiste de una molécula de inmunoadhesión, un agente de formación de imágenes, un agente terapéutico, y un agente citotóxico; u opcionalmente donde dicho agente de formación de imágenes se selecciona del grupo que consiste de una radioetiqueta, una enzima, una etiqueta fluorescente, una etiqueta luminiscente, una etiqueta bioluminiscente, una etiqueta magnética, y biotina,

u opcionalmente donde dicha radioetiqueta es opcionalmente seleccionada del grupo que consiste de: $^{3}H$, $^{14}C$, $^{35}S$, $^{90}Y$, $^{99}Tc$, $^{111}In$, $^{125}I$, $^{131}I$, $^{177}Lu$, $^{166}Ho$, y $^{153}Sm$,

u opcionalmente donde dicho agente terapéutico o citotóxico se selecciona del grupo que consiste de un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citocina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, toxina, y un agente apoptótico.

**12.** La proteína de enlace de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 o 7, donde dicha proteína de enlace es una proteína de enlace cristalizada.

**13.** Un ácido nucleico aislado, caracterizado porque codifica una secuencia de aminoácidos de proteína de enlace de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 o 7.

**14.** Un vector, caracterizado porque comprende un ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 13, donde el vector es opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de un plásmido, un vector viral, un vector bacterial y un vector expresión.

**15.** Una célula huésped, caracterizada porque comprende un vector de conformidad con la reivindicación 14, donde la célula huésped es una célula modificada recombinante en la cual el ADN exógeno se ha introducido.

**16.** La célula huésped de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque la célula huésped es una célula procariota.

**17.** La célula huésped de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque la célula huésped es *E.Coli*.

**18.** Un método para producir una proteína de enlace, caracterizado porque comprende cultivar una célula huésped descrita de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15-17 en medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir la proteína de enlace, donde el método comprende cultivar la célula huésped para permitir la expresión de la proteína de DVD en las células huéspedes o secreción de las proteínas de DVD en el medio de cultivo en el cual las células huéspedes crecen; y recuperar las proteínas de enlace del medio de cultivo.

**19.** Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la proteína de enlace de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 como ingrediente activo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

**20.** La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque adicionalmente comprende al menos un agente terapéutico adicional, donde opcionalmente el agente terapéutico adicional se selecciona del

grupo que consiste de: agente citotóxico, inhibidores de angiogénesis, inhibidores de cinasa, bloqueadores de molécula de co-estimulación, bloqueadores de molécula de adhesión, anticuerpo anti-citocina o fragmento funcional del mismo, metotrexato, ciclosporina, rapamicina, FK506, etiqueta detectable o reportero, un antagonista de TNF, un antirreumático, un relajante muscular, un narcótico, un fármaco antiinflamatorio no esteroide (NSAID), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un antimicrobiano, un antipsoriático, un corticoesteroide, un esteroide anabólico, una eritropoyetina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona del crecimiento, un fármaco de remplazo de hormonas, un radiofarmacéutico, un antidepresivo, un antipsicótico, un estimulante, un medicamento para el asma, una beta agonista, un esteroide inhalado, una epinefrina o análogos, una citocina, y un antagonista de citocina.

**21.** Un método para producir una inmunoglobulina de dominio variable dual capaz de enlazar dos antígenos, caracterizado porque comprende las etapas de

a) construir un método recombinante de la cadena de polipéptido de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 16 o 7; y

b) expresar usando una célula huésped en un medio de cultivo de la cadena de polipéptido de la inmunoglobulina de dominio variable dual capaz de enlazar ese primer y segundo antígeno, en donde la célula huésped es una célula recombinante en la cual el ADN exógeno se ha introducido, y donde la proteína de enlace es producida por una célula huésped.

**22.** El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el primer anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, y el segundo anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, se seleccionan del grupo que consiste de un anticuerpo humano, un anticuerpo injertado a CDR, y un anticuerpo humanizado.

**23.** El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el primer anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, y el segundo anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, se seleccionan del grupo que consiste de un fragmento Fab, un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente de disulfuro en la región de bisagra; un fragmento Fd que consiste de los dominios de VH y CH1; un fragmento Fv que consiste de los dominios de VL y VH de un brazo único de un anticuerpo, un fragmento dAb, una región determinante de complementariedad aislada (CDR), un anticuerpo de cadena única, y diacuerpos.

**24.** El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque la región Fc es una región Fc de secuencia variante.

**25.** El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque la región Fc se selecciona del grupo que consiste de una región Fc a partir de un IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, e IgD.

**26.** La proteína de enlace de la reivindicación 1, donde los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD1 o VD2 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30 y 31.

**27.** La proteína de enlace de la reivindicación 1, donde los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD1 o VD2 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 32 y 33.

**28.** La proteína de enlace de la reivindicación 6, donde los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD1 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30 y 31.

**29.** La proteína de enlace de la reivindicación 6, donde los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD1 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 32 y 33.

**30.** La proteína de enlace de la reivindicación 6, donde los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD2 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 40, 42, 44 y 46, y donde los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD2 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 41, 43, 45 y 47.

**31.** La proteína de enlace de la reivindicación 7, donde los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD2 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30 y 31.

**32.** La proteína de enlace de la reivindicación 7, donde los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD2 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 32 y 33.

**33.** La proteína de enlace de la reivindicación 1, donde los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD1 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30 y 31.

**34.** La proteína de enlace de la reivindicación 1, donde los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD1 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 32 y 33.

**35.** La proteína de enlace de la reivindicación 1, donde los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD2 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30 y 31.

**36.** La proteína de enlace de la reivindicación 1, donde los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD2 comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 32 y 33.