

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-154195-00002-0000

Fecha: 2013-09-24 16:05:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

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

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 Oficio No. **13851** dictados por ese Despacho y notificados por fijación en lista de 30 de Julio de 2013.
2. Debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza al originalmente presentado para la solicitud, el cual ahora consta de **72** reivindicaciones, y en el que se han realizado las siguientes modificaciones.

En la siguiente tabla explicativa ese Despacho podrá encontrar el sustento adecuado para cada una de las reivindicaciones que conforman el nuevo capítulo reivindicatorio ahora presentado, de conformidad con lo revelado dentro del capítulo reivindicatorio y/o el texto de la descripción originalmente presentados para la solicitud:

Nueva Reivindicación No.	Sustento
1 a 7	Reivindicaciones 1 a 7 originalmente presentadas
8	Reivindicación 8 originalmente presentada, con corrección tipográfica en las secuencias listadas, ahora se lee SEC ID N° 1 -29, de acuerdo con listado de secuencias originalmente presentado.
9 a 58	Reivindicaciones 9 a 58 originalmente presentadas
59	Reivindicación 62 originalmente presentada, con restricción a primer y segundo anticuerpo parental.
60-72	Reivindicaciones 63 a 75 originalmente presentadas.

En relación con este nuevo capítulo reivindicatorio, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que el mismo **no amplía** de manera alguna el alcance de la

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

presente invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que este solamente se presenta con el fin de definir en forma más clara y concisa el objeto de la presente invención. Adicionalmente, dicho nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra perfectamente sustentado en los capítulos descriptivo y reivindicatorio actualmente presentados para la solicitud, tal como se expuso anteriormente.

3. Por otra parte, estando dentro del término establecido para ello, atentamente me permito allegar los recibos de pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales de la solicitud arriba mencionada.

Me permito aclarar que dicho pago corresponde a las reivindicaciones **11** a **72** del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual deberá ser estudiado junto con la presente solicitud.

4. Anexo me permito presentar:

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones,
- (b) Recibo número 13-0089955 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas,
- (c) Recibos números 13-0079856, 13-0079855, 13-003508, 13-0037644 y 13-0037627 expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de la tasa que causan las reivindicaciones adicionales; y
- (d) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por **72** reivindicaciones.

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE
T.P. 53.215

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

1. Identificación del Trámite

- ☐ Error material ☒ **Modificación a una Solicitud en trámite**
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

ABBVIE, INC

Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de Identificación

☒ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

39.690.713

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Estado de Delaware, Estados Unidos de América	1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, Estados Unidos de América.	North Chicago
Dirección Electrónica	Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apellidos y Nombre

C.C. 39.690.713

Documento de Identificación

53.215

Tarjeta Profesional

Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4.

Datos del Trámite

Corrección:

Expediente No.

13-154.195

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ Modificación al Capítulo Reivindicatorio.

☐ Modificación al Capítulo Descriptivo.

☐ Modificación al Resumen.

☐ Modificación a los Dibujos.

☐ Modificación al Solicitante.

5.

Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6.		Firma
		
Nombre y apellidos	Representante Apoderado	Firma
ALICIA LLOREDA RICAURTE		
C.C. 39.690.713	Tarjeta Profesional 53.215	

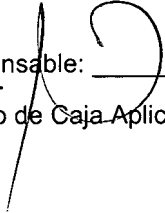
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0089955
		Bogotá D.C., Septiembre 09 de 2013 - 16:31:47

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.					NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	590199094	09/09/2013	12.637.000.00	

*** Conceptos Pagados ***						
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO			Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION			125.000.00	125.000.00
						\$125.000.00
					=====	

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

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

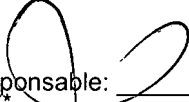
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0079856
		Bogotá D.C., Agosto 12 de 2013 - 12:23:22

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.					NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	535292942	12/08/2013	13.992.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVENCIÓN	530.000.00	530.000.00
				<u>\$530.000.00</u>
			=====	

SON: **QUINIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0079855	
				Bogotá D.C., Agosto 12 de 2013 - 12:23:22	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	535292942	12/08/2013	13.992.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVENCIÓN	530.000.00	530.000.00	
				=====	
				\$530.000.00	
SON: **QUINIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Agosto 12 de 2013 - 12:23:26					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 003508	
				Bogotá D.C., Enero 14 de 2013 - 16:52:39	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495400802	14/01/2013	11.860.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-01	SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVENCIÓN	530.000.00	530.000.00	
				=====	
				\$530.000.00	
SON: **QUINIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 14 de 2013 - 16:52:56					

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0037644

Bogotá D.C., Abril 23 de 2013 - 08:20:33

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

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	534292732	22/04/2013	19.279.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
6	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	180.000.00
				\$180.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

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

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

, Abril 23 de 2013 - 08:34:54

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0037627
		Bogotá D.C., Abril 23 de 2013 - 08:20:33

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.					NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	534292732	22/04/2013	19.279.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
3 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	90.000.00
				<u>\$90.000.00</u>
=====				

SON. **NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de enlace, caracterizada porque comprende una cadena de polipéptidos, en donde la cadena de polipéptidos comprende VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n , en donde;

5 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 con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc; y

10 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-1 alfa e IL-1beta.

2. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque VD1 y VD2 comprenden una secuencia de aminoácidos
15 seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NOs: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, y 46.

3. Una proteína de enlace, caracterizada porque comprende una cadena de polipéptidos, en donde la cadena de polipéptidos comprende VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n , en donde;

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada y ligera;

20 VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada y ligera;

C es un dominio constante de cadena ligera;

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

X2 no comprende una región Fc; y

n es 0 o 1;

25 en donde la proteína de enlace es capaz de enlazar un par de antígenos

seleccionados del grupo que consiste de IL-1alfa (sec. 3) e IL-1beta (sec. 1); IL-1alfa (sec. 2) e IL-1beta (sec. 1); IL-1 alfa (sec. 1) e IL-1beta (sec. 1); IL-1 alfa (sec. 3) e IL-1beta (sec. 2); IL-1alfa (sec. 4) e IL-1beta (sec. 2); IL-1alfa (sec. 4) e IL-1beta (sec. 3); IL-1alfa (sec. 4) e IL-1beta (sec. 4); IL-1alfa (sec. 4) e IL-1beta (sec. 5).

5 4. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque los dominios variables de cadena ligera VD1 y VD2 comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NOs: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, y 47.

10 5. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1 o 3, caracterizada porque n es 0.

6. 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;

15 VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada;

C es un dominio constante de cadena pesada;

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

X2 es una región Fc; y

20 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 con la condición que no sea CH1;

25 X2 no comprende una región Fc; y

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 (sec. 3) e IL-1beta (sec. 1); IL-1alfa (sec. 2) e IL-1beta (sec. 1); IL-1alfa (sec. 1) e IL-1beta (sec. 1); IL-1alfa (sec. 3) e IL-1beta (sec. 2); IL-1alfa (sec. 4) e IL-1beta (sec. 2); IL-1alfa (sec. 4) e IL-1beta (sec. 3); IL-1alfa (sec. 4) e IL-1beta (sec. 4); IL-1alfa (sec. 4) e IL-1beta (sec. 5).

5 7. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque los dominios variables de cadena pesada VD1 y VD2 comprenden 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 VD1 y VD2 comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de
10 SEC ID NOs: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, y 47.

8. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, 3, o 6, caracterizada porque X1 o X2 es una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NOs 1-29.

9. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 6,
15 caracterizada porque la proteína de enlace comprende dos primeras cadenas de polipéptidos y dos segundas cadenas de polipéptidos.

10. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, 3, o 6, caracterizada porque la región Fc se selecciona del grupo que consiste de región Fc de secuencia nativa y una región Fc de secuencia variante.

20 11. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque la región Fc se selecciona del grupo que consiste de una región Fc de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, e IgD.

12. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, 3, o 6, caracterizada porque la VD1 de la primera cadena de polipéptidos y la VD1 de la segunda
25 cadena de polipéptidos se obtienen de los mismos primero y segundo anticuerpo progenitor, respectivamente, o porción de enlace de antígeno del mismo.

13. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, 3, o 6, caracterizada porque la VD1 de la primera cadena de polipéptidos y la VD1 de la segunda cadena de polipéptidos se obtienen de un primero y segundo anticuerpo progenitor

diferente, respectivamente, o porción de enlace de antígeno del mismo.

14. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, 3, o 6, caracterizada porque la VD2 de la primera cadena de polipéptidos y la VD2 de la segunda cadena de polipéptidos se obtienen del mismo primero y segundo anticuerpo progenitor, respectivamente, o porción de enlace de antígeno del mismo.

15. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, 3, o 6, caracterizada porque la VD2 de la primera cadena de polipéptidos y la VD2 de la segunda cadena de polipéptidos se obtienen de primero y segundo anticuerpo progenitor diferente, respectivamente, o porción de enlace de antígeno del mismo.

16. La proteína de enlace de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13-15, caracterizada porque los primero y segundo anticuerpos progenitores enlazan diferentes epítopes en el antígeno.

17. La proteína de enlace de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13-15, caracterizada porque el primer anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, enlaza el primer antígeno con una potencia diferente de la potencia con la cual el segundo anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, enlaza el segundo antígeno.

18. La proteína de enlace de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13-15, caracterizada porque el primer anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, enlaza el primer antígeno con una afinidad diferente de la afinidad con la cual el segundo anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, enlaza el segundo antígeno.

19. La proteína de enlace de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13-15, caracterizada 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.

20. La proteína de enlace de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13-15, caracterizada 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 a la región bisagra; un fragmento Fd que consiste de los dominios VH y CH1; un fragmento Fv que consiste de los dominios 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 un diacuerpo.

21. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, 3, o 6, caracterizada porque la proteína de enlace posee al menos una propiedad deseada exhibida por el primer anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, o el segundo anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo.

22. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque la propiedad deseada se selecciona de uno o más parámetros de anticuerpo.

23. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque los parámetros de anticuerpo se seleccionan del grupo que consiste de especificidad de antígeno, afinidad a antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento de epítipo, estabilidad, solubilidad, eficiencia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada de tejido, y enlace de antígeno ortólogo.

24. Una proteína de enlace capaz de enlazar dos antígenos que comprenden cuatro cadenas de polipéptidos, caracterizada porque 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 con la condición que no sea CH1; y

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;

5 C es un dominio constante de cadena ligera;

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

X2 no comprende una región Fc; y

n es 0 o 1; en donde los dominios variables de cadena pesada VD1 y VD2 comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC
10 ID NOs: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, y 46 y en donde los dominios variables de cadena ligera VD1 y VD2 comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NOs: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, y 47.

25. Una proteína de enlace capaz de enlazar dos antígenos que comprenden cuatro cadenas de polipéptidos, caracterizada porque dos cadenas de
15 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 con la condición que no sea CH1;

20 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;

25 VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera;

C es un dominio constante de cadena ligera;

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

X2 no comprende una región Fc; y

n es 0 o 1; en donde la DVD-Ig enlaza al menos un antígeno seleccionado
5 del grupo que consiste de IL-1alfa (sec. 1); IL-1alfa (sec. 2); IL-1alfa (sec. 3); IL-1alfa (sec. 4); IL-1beta (sec. 1); IL-1beta (sec. 2); IL-1beta (sec. 3); IL-1beta (sec. 4); e IL-1beta (sec. 5).

26. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, 3, 6, 24, o
25, caracterizada porque la proteína de enlace tiene una constante de velocidad de
10 asociación (Kon) para uno o más objetivos seleccionados del grupo que consiste de: al menos aproximadamente $10^2 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$; al menos aproximadamente $10^3 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$; al menos aproximadamente $10^4 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$; al menos aproximadamente $10^5 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$; y al menos aproximadamente $10^6 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$, como se mide por resonancia de plasmón de superficie.

27. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, 3, 6, 24, o
15 25, caracterizada porque la 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.

20 28. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, 3, 6, 24, o 25, caracterizada porque 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
25 aproximadamente 10^{-11}M ; a lo sumo aproximadamente 10^{-12}M ; y a lo sumo 10^{-13}M .

29. Un conjugado de proteína de enlace, caracterizado porque comprende una proteína de enlace de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 6, 24, o 25, el 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.

30. El conjugado de proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque el agente es un agente de formación de imágenes seleccionado del grupo que consiste de una radioetiqueta, una enzima, una etiqueta fluorescente, una
5 etiqueta luminiscente, una etiqueta bioluminiscente, una etiqueta magnética, y biotina.

31. El conjugado de proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque el agente de formación de imágenes es una radioetiqueta seleccionada del grupo que consiste de: ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho , y ^{153}Sm .

10 32. El conjugado de proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque el agente es un agente terapéutico o citotóxico seleccionado del grupo que consiste de un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citocina, un agente antiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, toxina, y un agente apoptótico.

15 33. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 1, 3, 6, 24, o 25, caracterizada porque la proteína de enlace es una proteína de enlaza cristalizada.

34. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque el cristal es un cristal de liberación controlada farmacéutico libre de portador.

20 35. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque la proteína de enlace tiene una vida media mayor in vivo que la contraparte soluble de la proteína de enlace.

36. La proteína de enlace de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque la proteína de enlace retiene actividad biológica.

25 37. Un ácido nucleico aislado, caracterizado porque codifica una secuencia de aminoácidos de proteína de enlace de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 6, 24, o 25.

38. Un vector, caracterizado porque comprende un ácido nucleico aislado

de conformidad con la reivindicación 37.

39. El vector de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque el vector se selecciona del grupo que consiste de pcADN, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pcADN3.1 TOPO, pEF6 TOPO, y pBJ.

5 40. Una célula huésped, caracterizada porque comprende un vector de conformidad con la reivindicación 38.

41. La célula huésped de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada porque la célula huésped es una célula procariota.

10 42. La célula huésped de conformidad con la reivindicación 41, caracterizada porque la célula huésped es E.Coli.

43. La célula huésped de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada porque la célula huésped es una célula eucariota.

15 44. La célula huésped de conformidad con la reivindicación 43, caracterizada porque la célula eucariota se selecciona del grupo que consiste de célula protista, célula animal, célula de planta y célula fúngica.

45. La célula huésped de conformidad con la reivindicación 43, caracterizada porque la célula eucariota es una célula animal seleccionada del grupo que consiste de una célula de mamífero, una célula de ave, y una célula de insecto.

20 46. La célula huésped de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la célula huésped es una célula CHO.

47. La célula huésped de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la célula huésped es COS.

48. La célula huésped de conformidad con la reivindicación 43, caracterizada porque la célula huésped es una célula de levadura.

25 49. La célula huésped de conformidad con la reivindicación 48, caracterizada porque la célula de levadura es *Saccharomyces cerevisiae*.

50. La célula huésped de conformidad con la reivindicación 45,

caracterizada porque la célula huésped es una célula de insecto Sf9.

51. Un método para producir una proteína de enlace, caracterizado porque comprende cultivar una célula huésped descrita de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-50 en medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir la

5 proteína de enlace.

52. El método de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado porque 50%-75% de la proteína de enlace producida es una proteína de enlace tetravalente específica dual.

53. El método de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado porque 75%-90% de la proteína de enlace producida es una proteína de enlace tetravalente

10 específica dual.

54. El método de conformidad con la reivindicación 51, caracterizado porque 90%-95% de la proteína de enlace producida es una proteína de enlace tetravalente específica dual.

55. Una proteína, caracterizada porque se produce de conformidad con el

15 método de la reivindicación 51.

56. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la proteína de enlace de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-36 y 55, y un portador farmacéuticamente aceptable.

57. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 56, caracterizada porque adicionalmente comprende al menos un agente terapéutico

20 adicional.

58. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 57, caracterizada porque el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de: agente terapéutico, agente de formación de imágenes, agente citotóxico, inhibidores de angiogénesis, inhibidores de cinasa, bloqueadores de molécula de co-estimulación,

25 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
 5 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.

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

a) obtener un primer anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno
 10 del mismo, capaz de enlazar un primer antígeno;

b) obtener un segundo anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, capaz de enlazar un segundo antígeno;

c) construir la cadena de polipéptido de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 6, 24 o 25;

15 d) expresar la cadena de polipéptido de la inmunoglobulina de dominio variable dual capaz de enlazar ese primer y segundo antígeno, en donde la proteína de unión es capaz de unir un par de antígenos seleccionados del grupo que consiste de IL-1alfa (SEC ID N° 3) e IL-1-beta (SEC ID N° 1); IL-1 alfa (SEC ID N° 2) e IL-1beta (SEC ID N° 1); IL-1alfa (SEC ID N° 1) e IL-1beta (SEC ID N° 1); IL-1alfa (SEC ID N° 3) e IL-1beta
 20 (SEC ID N° 2); IL-1alfa (SEC ID N° 4) e IL-1beta (SEC ID N° 2); IL-1alfa (SEC ID N° 4) e IL-1beta (SEC ID N° 3); IL-1alfa (SEC ID N° 4) e IL-1beta (SEC ID N° 4); IL-1-alfa (SEC ID N° 4) e IL-1beta (SEC ID N° 5).

60. El método de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque los dominios variables de cadena pesada de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de
 25 aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC ID N°: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, y 46 y en donde los dominios variables de cadena ligera de VD1 y VD2 comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC ID No: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45 y 47.

61. El método de conformidad con la reivindicación 59, 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.

5 62. El método de conformidad con la reivindicación 61, 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
10 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.

15 63. El método de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el primer anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo posee al menos una propiedad deseada exhibida por la inmunoglobulina de dominio variable dual.

20 64. El método de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el segundo anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo posee al menos una propiedad deseada exhibida por la inmunoglobulina de dominio variable dual.

25 65. El método de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque la región Fc se selecciona del grupo que consiste de una región Fc de secuencia nativa y una región Fc de secuencia variante.

 66. El método de conformidad con la reivindicación 59, 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.

 67. El método de conformidad con la reivindicación 64, caracterizado porque la propiedad deseada se selecciona de uno o más parámetros de anticuerpo.

 68. El método de conformidad con la reivindicación 64, caracterizado porque la propiedad deseada se selecciona de uno o más parámetros de anticuerpo.

69. El método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado porque los parámetros de anticuerpo se seleccionan del grupo que consiste de especificidad de antígeno, afinidad a antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento de epítope, estabilidad, solubilidad, eficiencia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada de tejido, y enlace de antígeno ortólogo.

70. El método de conformidad con la reivindicación 68, caracterizado porque los parámetros de anticuerpo se seleccionan del grupo que consiste de especificidad de antígeno, afinidad a antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento de epítope, estabilidad, solubilidad, eficiencia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada de tejido, y enlace de antígeno ortólogo.

71. El método de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el primer anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, enlaza el primer antígeno con una afinidad diferente que la afinidad con la cual el segundo anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, enlaza el segundo antígeno.

72. El método de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el primer anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, enlaza el primer antígeno con una potencia diferente que la potencia con la que el segundo anticuerpo progenitor o porción de enlace de antígeno del mismo, enlaza el segundo antígeno.