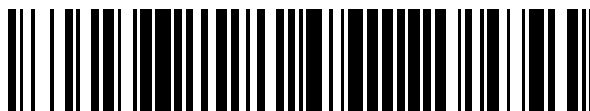


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 837**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 39/395</b>	(2006.01)	<b>A61M 15/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 39/42</b>	(2006.01)	<b>A61M 16/20</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/10</b>	(2007.01)	<b>A61K 47/26</b>	(2006.01)
<b>C07K 16/10</b>	(2006.01)	<b>A61M 16/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 39/00</b>	(2006.01)		
<b>A61M 11/00</b>	(2006.01)		
<b>A61M 15/00</b>	(2006.01)		
<b>A61M 15/06</b>	(2006.01)		
<b>A61M 11/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2015 PCT/EP2015/073486**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2016 WO16055655**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2015 E 15778328 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 3204095**

54 Título: **Dispositivo de inhalación para uso en la terapia con aerosoles de enfermedades respiratorias**

30 Prioridad:

**10.10.2014 US 201462062469 P**  
**22.10.2014 US 201462067096 P**  
**04.11.2014 US 201462074842 P**  
**13.11.2014 EP 14193094**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.11.2019**

73 Titular/es:

**ABLYNX N.V. (50.0%)**  
**Technologiepark 21**  
**9052 Ghent-Zwijnaarde, BE y**  
**VECTURA GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ALLOSERY, KOEN;**  
**HUBER, MARTIN;**  
**KOLB, TOBIAS;**  
**MÜLLINGER, BERNHARD;**  
**SCHICK, JULIANE y**  
**DEPLA, ERIK**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 732 837 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo de inhalación para uso en la terapia con aerosoles de enfermedades respiratorias

**Antecedentes**

5 Las enfermedades del sistema respiratorio tales como asma, bronquitis, fibrosis quística, infecciones pulmonares con virus o bacterias, y varias otras enfermedades respiratorias pueden tratarse con varios agentes terapéuticos que se administran al paciente bien sistémicamente, es decir, por administración parenteral u oral, o por inhalación. Aunque el concepto de tratamiento por inhalación es interesante ya que implica la administración directa del agente activo al sitio diana afectado del cuerpo, también es desafiante conseguir una administración efectiva del fármaco en los pulmones, ya que esto no solo requiere la generación y administración de una calidad del aerosol particular al paciente, sino que frecuentemente también requiere la colaboración del paciente que puede tener que realizar una maniobra de respiración particular.

10 Están disponibles varios tipos de dispositivos de inhalación que, en principio, son capaces de convertir formulaciones farmacéuticas sólidas o líquidas en aerosol inhalable, incluyendo inhaladores de polvo seco, inhaladores de dosis medida y nebulizadores. Los nebulizadores tienen en común que convierten una formulación líquida no presurizada en gotitas aerosolizadas respirables. Dependiendo del mecanismo por el que se generan las gotitas de aerosol, pueden distinguirse varios tipos de nebulizadores, tales como nebulizadores de chorro, nebulizadores ultrasónicos y nebulizadores de malla vibrante.

15 Algunos grupos de pacientes presentan un desafío particular para el tratamiento por inhalación. Dichos pacientes incluyen aquellos que tienen características anatómicas o fisiológicas especiales que requieren parámetros de aerosol particulares, por ejemplo, niños pequeños; o pacientes que no son capaces de llevar a cabo maniobras específicas, tales como una maniobra inspiratoria coordinada con el desencadenamiento manual de la liberación de una dosis de fármaco, como se requiere en el caso de algunos inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo. Los pacientes con dificultades a este respecto incluyen aquellos pacientes gravemente enfermos, que están bajo sedación, o padecen una discapacidad mental.

20 Para algunos de estos pacientes especiales, en particular niños, es, por lo tanto, bastante difícil usar de forma efectiva la terapia por inhalación, usando los dispositivos de inhalación y los fármacos y formulaciones farmacéuticas que están disponibles actualmente. No obstante, existe una necesidad pronunciada para permitir que dichos pacientes se beneficien de la terapia por inhalación. Por ejemplo, existen enfermedades respiratorias que afectan, en particular, a los niños pequeños, tales como neonatos, bebés y niños pequeños, mientras aparecen raramente en adultos o niños más mayores. Un ejemplo es la infección con el virus sincitial respiratorio (VSR), más específicamente, el virus sincitial respiratorio humano (VSRh). El VSR es una causa recurrente de infecciones graves del tracto respiratorio en bebés y niños muy pequeños. Causa epidemias anuales, especialmente durante los meses de invierno. La infección por VSR puede afectar al sistema respiratorio superior, lo que implica típicamente síntomas suaves y transitorios, o puede constituir una infección grave del tracto respiratorio inferior (LRTI) que implica síntomas más graves tales como bronconeumonía y bronquiolitis.

25 Con los niños, los desafíos de la administración de aerosol terapéutico efectivo se incrementan al disminuir la edad del niño. Típicamente, los neonatos, bebés y niños pequeños no pueden generar todavía el flujo inspiratorio requerido para usar dispositivos de inhalación desencadenados por la respiración o inhaladores de polvo. Al mismo tiempo, no son capaces de usar la pieza bucal de un nebulizador apropiadamente. De hecho, los bebés hasta la edad de 18 meses pueden incluso no ser capaces de realizar ninguna maniobra de inhalación oral controlada.

30 Además, las vías aéreas de los niños pequeños son varias veces más pequeñas que las de los adultos, con vías aéreas más estrechas, mayor resistencia a la respiración y, así, un riesgo incrementado de impacto de los aerosoles en las vías aéreas superiores. También, el volumen corriente de los niños pequeños es mucho menor que para los adultos y más variable, lo que incrementa además los desafíos de la terapia por inhalación pediátrica. Por lo tanto, existe una necesidad sustancial de terapias mejoradas para pacientes pediátricos afectados con una enfermedad respiratoria. De forma similar, existe una necesidad de terapias mejoradas para otros pacientes con limitaciones especiales que están afectados por enfermedades o afecciones respiratorias.

35 Con respecto a la terapia para VSR, el único producto farmacéutico aprobado disponible actualmente en el mercado es Synagis®, un anticuerpo monoclonal humanizado administrado por administración parenteral. Sin otras opciones de tratamiento adecuadas disponibles, el estándar de cuidado para los bebés infectados es principalmente sintomático (p. ej., suplementación de fluidos/alimentos, observación, y soporte respiratorio según sea necesario). Así, existe claramente una necesidad de una terapia mejorada para pacientes que padecen esta enfermedad, en particular, pacientes pediátricos.

40 WO 2010/139808 describe dominios variables únicos de inmunoglobulina dirigidos frente a la proteína de fusión del virus sincitial respiratorio humano como nuevas terapias potenciales para pacientes con VSR. Por ejemplo, el documento describe determinados polipéptidos incluyendo las SEQ ID NO: 65-85 junto con algunas de sus características in vitro e in vivo. Estos polipéptidos comprenden 3 dominios variables únicos de inmunoglobulina anti-

VSRh que están unidos recombinantemente por un conector flexible. La efectividad de los polipéptidos se mostró en ratas. Sin embargo, se sabe que los efectos biológicos observados en los estudios con ratas no pueden extrapolarse fácilmente a los seres humanos, en particular, no a poblaciones específicas de pacientes humanos.

5 Además, las formulaciones de estos polipéptidos en la forma de disoluciones de nebulizador se han descrito en WO 2011/098552. Sin embargo, permanece una necesidad de dispositivos y métodos para administrar dichas formulaciones de manera efectiva a pacientes que lo necesitan. También se conocen los documentos WO 2010/008424 y WO 2013/132056.

10 Es un objeto de la invención mejorar la administración de un aerosol terapéutico a un paciente que no puede llevar a cabo fácilmente las maniobras de respiración requeridas para la terapia por inhalación convencional, tal como un paciente pediátrico.

Un objeto adicional de la invención mejorar la terapia de las enfermedades respiratorias, en particular, de las infecciones respiratorias, tales como infecciones por VSR.

Un objeto adicional es superar cualquiera de las desventajas de las terapias por inhalación de la técnica.

Los objetos adicionales serán evidentes sobre la base de las reivindicaciones y la descripción de la patente.

## 15 **Resumen de la invención**

Los objetos de la invención se cumplen con un dispositivo de inhalación según la reivindicación 1, un ensamblaje según la reivindicación 7, una combinación o kit que comprende el dispositivo de inhalación inventivo, o el ensamblaje, y una composición farmacéutica para uso por inhalación según la reivindicación 8.

20 La invención proporciona además el dispositivo de inhalación, el ensamblaje, y/o la combinación o kit para uso en el tratamiento de un paciente que padece una enfermedad que afecta el sistema respiratorio según la reivindicación 12. Las realizaciones ventajosas se proporcionan en las reivindicaciones dependientes.

25 En particular, se proporciona un dispositivo de inhalación para administrar un aerosol nebulizado a un paciente, que comprende (a) un generador de aerosol con una malla vibratoria; (b) un reservorio para un líquido que se va a nebulizar, reservorio que está en conexión fluida con la malla vibratoria; (c) una abertura de entrada de gas; (d) una máscara facial, que tiene una carcasa, una abertura de entrada de aerosol, una superficie de contacto con el paciente, y una válvula de exhalación de una vía o una válvula de inhalación/exhalación de dos vías en la carcasa que tiene una resistencia a la exhalación seleccionada en el rango de 0,5 a 5 mbares; (e) un canal de flujo que se extiende desde la abertura de entrada de gas a la abertura de entrada de aerosol de la máscara facial, canal de flujo que tiene una abertura lateral a través de la cual el generador del aerosol se inserta al menos parcialmente en el canal de flujo, y una resistencia de flujo constante entre la abertura de entrada de gas y la abertura de entrada de aerosol de la máscara facial a una velocidad de flujo de 1 a 20 L/min.

30 Aguas arriba de la abertura lateral, el canal de flujo puede conformarse para producir un flujo laminar cuando un gas se conduce a través del canal de flujo a una velocidad de flujo de 1 a 20 L/min. Además, el canal de flujo puede dimensionarse y conformarse para conseguir, en una posición inmediatamente aguas arriba de la abertura lateral, una alta velocidad a una velocidad de flujo de 2 L/min.

35 Según la invención, el canal de flujo no presenta una abertura de entrada adicional para recibir un gas. La abertura de entrada de gas puede conformarse como un empalme de tubo.

40 El generador del aerosol del dispositivo de inhalación puede orientarse de manera que emita aerosol nebulizado en el canal de flujo a un ángulo de aproximadamente 90° respecto al eje longitudinal del canal de flujo. En una realización de la invención, el dispositivo de inhalación de la invención puede comprender un interruptor para empezar y parar la operación del generador del aerosol y la operación del generador del aerosol puede comprender la vibración continua de la malla vibratoria.

La malla vibratoria del dispositivo de inhalación puede comprender de 1.000 a 4.000 aberturas cuyo diámetro más pequeño está predominantemente en el rango de 1,5 a 3,0 µm.

45 En una realización, el dispositivo de inhalación puede estar conectado a una fuente de gas que proporciona un gas a una velocidad de flujo constante en el rango de 1 a 5 L/min; dicha fuente de gas estando conectada al dispositivo de inhalación de manera que el gas entra en el canal de flujo a través de la abertura de entrada de gas. De acuerdo con esto, un ensamblaje que comprende el dispositivo de inhalación de la presente invención y dicha fuente de gas también se considera que está incluido en el alcance de la invención. El gas proporcionado por dicha fuente de gas puede seleccionarse de oxígeno, aire, aire enriquecido con oxígeno, una mezcla de oxígeno y nitrógeno, y una mezcla de helio y oxígeno. Para el propósito de conectar el dispositivo de inhalación a la fuente de gas, la abertura de entrada de gas puede conformarse como un empalme de tubo como se ha mencionado anteriormente.

En una realización opcional- o como una alternativa a una fuente de gas que proporciona gas a una velocidad de flujo constante en el rango de 1 a 5 L/min- el dispositivo de inhalación puede comprender un restrictor del flujo capaz de restringir el flujo de gas a través del canal de flujo a una velocidad de flujo constante en el rango de 1 a 5 L/min cuando se conecta la abertura de entrada de gas con una fuente de gas presurizada.

- 5 En una realización específica, el dispositivo de inhalación puede comprender: a) una unidad de base que comprende un controlador electrónico para controlar el generador del aerosol, y una parte aguas arriba del canal de flujo incluyendo la abertura de entrada de gas; y b) una unidad de canal de mezclado, que comprende una parte aguas abajo del canal de flujo incluyendo la abertura lateral, en donde la parte aguas abajo comprende un segmento donde el canal de flujo se ensancha en la dirección aguas abajo, estando dicho segmento posicionado aguas abajo de la  
10 abertura lateral.

- En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un ensamblaje - o sistema de inhalación - que comprende el dispositivo de inhalación y una fuente de gas que proporciona un gas a una velocidad de flujo constante en el rango de 1 a 5 L/min. La fuente de gas está conectada al dispositivo de inhalación de manera que el gas entra en el canal de flujo a través de la abertura de entrada de gas. El gas se selecciona preferiblemente de oxígeno, aire, aire enriquecido con oxígeno, una mezcla de oxígeno y nitrógeno, y una mezcla de helio y oxígeno. Opcionalmente, el flujo de gas constante está en el rango de aproximadamente 1 a 3 L/min, tal como aproximadamente 2 L/min.  
15

- Un aspecto adicional de la invención está dirigido a una combinación o kit que comprende (a) el dispositivo de inhalación o el ensamblaje, y (b) una composición farmacéutica para uso por inhalación. La composición farmacéutica puede comprender un agente activo seleccionado de antibióticos, agentes antivirales, broncodilatadores, anticolinérgicos, corticosteroides, disolución salina hipertónica, anticuerpos, fragmentos de anticuerpo, y dominios variables únicos de inmunoglobulina.  
20

- En una realización particular, la composición farmacéutica puede comprender un agente anti-VSR, tal como un polipéptido que comprende o que consiste esencialmente en uno o más dominios variables únicos de inmunoglobulina anti-VSR. El dominio variable único de inmunoglobulina anti-VSR puede comprender una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46, una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 49-50, y una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61. En particular, el dominio variable único de inmunoglobulina anti-VSR puede seleccionarse de una de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1-34. Los polipéptidos adecuados que actúan como agentes anti-VSR son los polipéptidos seleccionados de una de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 65-85.  
25

- Opcionalmente, la combinación o kit que comprende una composición farmacéutica para uso por inhalación que incorpora un agente anti-VSR comprende además un broncodilatador, bien en la misma composición que también contiene el agente anti-VSR o en una composición farmacéutica adicional separada. El broncodilatador puede pertenecer a la clase de miméticos de beta2; incluyendo miméticos de beta2 de acción prolongada, tales como un broncodilatador seleccionado de formoterol o un solvato del mismo, salmeterol o una sal del mismo, y mezclas de los  
30 mismos; o miméticos de beta2 de acción corta, tales como un broncodilatador seleccionado de salbutamol, terbutalina, pirbuterol, fenoterol, tulobuterol, levosabutamol y mezclas de los mismos. En una realización específica, el broncodilatador es salbutamol y puede administrarse a una dosis de 200 microgramos. Alternativamente, el broncodilatador puede pertenecer a la clase de anticolinérgicos, tales como un broncodilatador seleccionado de tiotropio, oxitropio, bromuro de ipratropio y mezclas de los mismos.  
35

- En un ejemplo adicional más, se proporciona un método para administrar un aerosol nebulizado a un paciente, que comprende las etapas de (a) proporcionar el dispositivo de inhalación, o la combinación o kit, según esta invención; (b) proporcionar una fuente de gas; y (c) conectar la fuente de gas al dispositivo de inhalación de manera que el gas entra en el canal de flujo a través de la abertura de entrada de gas a una velocidad de flujo constante en el rango de 1 a 5 L/min.  
40

- La invención proporciona además el uso del dispositivo de inhalación, o del ensamblaje, o del kit o combinación, para el tratamiento por inhalación de un paciente que lo necesita. Según la invención, el paciente es un paciente pediátrico, tal como un neonato, un bebé, un niño pequeño, o un niño en edad escolar. Alternativamente, el paciente es un paciente adulto para el que no es posible la inhalación oral controlada o está impedida considerablemente, tal como un paciente con demencia, otra alteración mental, EPOC, asma grave, fibrosis quística, esclerosis lateral amiotrófica, enfisema, o fallo cardíaco, o un paciente bajo sedación o anestesia.  
45  
50

Opcionalmente, el paciente padece una enfermedad que afecta el sistema respiratorio. Por ejemplo, el paciente puede padecer una infección respiratoria. En una realización particular, el paciente está infectado con VSR, tal como con una infección por VSR del tracto respiratorio inferior, y el uso implica la administración de un agente anti-VSR al paciente mediante la ruta de inhalación.

- 55 Las realizaciones, características, efectos beneficiosos y usos ventajosos adicionales del dispositivo se describen a continuación con más detalle.

## Definiciones

Las siguientes expresiones, tal y como se usan en la presente memoria, deben interpretarse normalmente como se describe en esta sección, a no ser que la descripción proporcione un significado diferente en un contexto específico.

5 Un "aerosol" es una dispersión de partículas sólidas pequeñas o gotitas de líquido típicamente inhalables en una fase de gas continua tal como aire. En la presente memoria, el término "aerosol" puede referirse bien a un aerosol naciente como se emite a partir de un generador de aerosol en un dispositivo de inhalación; o a aerosol que resulta de la dispersión de dicho aerosol naciente en un gas inhalable, como se emite a partir del dispositivo de inhalación y está disponible para inhalación. El significado exacto se puede obtener del contexto.

10 Un "generador de aerosol" es un dispositivo o componente de dispositivo capaz de generar un aerosol a partir de una formulación líquida; p. ej., una composición farmacéutica para uso por inhalación. De forma sinónima, pueden emplearse los términos "nebulizador" o "medio de nebulización".

A no ser que se especifique otra cosa, un "gas" se refiere a cualquier gas o mezcla de gases adecuado para inhalación.

15 A no ser que se especifique otra cosa, "niños de corta edad" se refiere a niños de 6 años de edad o más jóvenes. "Neonatos" significa niños de hasta 1 mes de edad, "bebés" significa una edad de 1 a 12 meses, y "niños pequeños" significa una edad de 1 a 3 años. Por razones prácticas, sin embargo, la atribución a estos grupos debería estar basada en el estadio de desarrollo fisiológico y cognitivo del niño en lugar de solamente en su edad.

"Lateral", o "lateralmente", significa fuera del medio, centro o eje central de un dispositivo p componente de dispositivo.

20 Todos los términos que designan una posición, orientación o dirección, tales como izquierda, derecha, frontal, posterior, detrás, superior, inferior, arriba, abajo y semejantes, deben entenderse con referencia a la orientación del dispositivo de inhalación o sus componentes en condiciones normales de operación, y típicamente desde la perspectiva del usuario. Para evitar cualquier malentendido, está claro que un usuario también puede mantener el dispositivo de una manera tal que haya alguna desviación desde una orientación normal de operación. Por ejemplo, aunque el dispositivo está diseñado para mantenerse en una orientación aproximadamente horizontal con respecto al eje a lo largo del cual se produce el flujo de aire en el dispositivo, el usuario también puede mantener el dispositivo a un ángulo con una desviación de hasta 45° de la orientación horizontal, sin un impacto negativo en la función del dispositivo. De forma similar, un usuario puede, en algún grado, rotar el dispositivo alrededor de dicho eje, de nuevo sin ningún deterioro sustancial del rendimiento del dispositivo.

"Comprenden" o "que comprenden" con referencia a cualquier característica significa que la característica respectiva debe estar presente, pero sin excluir la presencia de otras características.

30 "Un" o "una" no excluye una pluralidad.

"Esencialmente", "alrededor de", "aproximadamente" y semejantes en conexión con un atributo o valor incluyen el atributo exacto o el valor preciso, así como cualquier atributo o valor que típicamente se considera dentro de un rango o variabilidad normal aceptado en el campo técnico concernido.

35 Un polipéptido (tal como una inmunoglobulina, un anticuerpo, un dominio variable único de inmunoglobulina, o generalmente una molécula de unión a antígeno o un fragmento de la misma) que puede "unirse a" o "unirse específicamente a", que "tiene afinidad para" y/o que "tiene especificidad para" un determinado epítipo, antígeno o proteína (o para al menos una parte, fragmento o epítipo de los mismos) se entiende que está "frente a" o "dirigido frente a" dicho epítipo, antígeno o proteína o es una molécula "de unión" con respecto a dicho epítipo, antígeno o proteína, o se dice que es un "anti"-epítipo, "anti"-antígeno o "anti"-proteína (p. ej., "anti"-VSRh).

40 Cualesquiera signos de referencia en las reivindicaciones no deben considerarse como una limitación a las realizaciones representadas en cualquiera de los dibujos.

Una única unidad puede cumplir con las funciones de varias características recitadas en las reivindicaciones.

## Descripción breve de los dibujos

45 La **Fig. 1** muestra a una vista lateral transversal de una realización específica del dispositivo de inhalación según la invención

La **Fig. 2** muestra una vista en perspectiva de una realización específica del dispositivo de inhalación según la invención.

La **Fig. 3** muestra una vista superior de una realización específica del dispositivo de inhalación según la invención.

La **Fig. 4** muestra una vista lateral de una realización específica del dispositivo de inhalación según la invención.

La **Fig. 5** muestra una vista inferior de una realización específica del dispositivo de inhalación según la invención.

La **Fig. 6** muestra una vista frontal de una realización específica del dispositivo de inhalación según la invención.

La **Fig. 7** muestra una vista posterior de una realización específica del dispositivo de inhalación según la invención.

5 La **Fig. 8** muestra una configuración experimental con una realización específica del dispositivo de inhalación según la invención conectado a un modelo SAINT

#### Listado de referencias numéricas usadas en las figuras

- 100 Dispositivo de inhalación
- 101 Generador de aerosol
- 102 Malla vibratoria
- 10 103 Reservorio
- 104 Abertura de entrada de gas
- 105 Máscara facial
- 106 Carcasa
- 107 Abertura de entrada de aerosol
- 15 108 Superficie de contacto con el paciente
- 109 Válvula (válvula de exhalación de una vía o de inhalación/exhalación de dos vías)
- 110 Canal de flujo
- 111 Abertura lateral
- 112 Interruptor
- 20 113 Empalme de tubos
- 114 Tapa
- 115 Sistema de cierre
- 116 Puerto USB
- 117 Orificios
- 25 118 Unidad de base
- 119 Unidad de canal mezclador
- 200 Modelo SAINT
- 201 Parte de la cara/garganta del modelo SAINT
- 202 Parte nasal del modelo SAINT
- 30 300 Ensamblaje del filtro de fibra de vidrio

#### Descripción detallada de la invención

35 En un primer aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo de inhalación para administrar un aerosol nebulizado a un paciente, que comprende (a) un generador de aerosol con una malla vibratoria; (b) un reservorio para un líquido que se va a nebulizar, estando dicho reservorio en conexión fluida con la malla vibratoria; (c) una abertura de entrada de gas; (d) una máscara facial, que tiene una carcasa, una abertura de entrada de aerosol, una superficie de contacto con el paciente, y una válvula de exhalación de una vía o una válvula de inhalación/exhalación de dos vías en la carcasa que tiene una resistencia a la exhalación seleccionada en el rango de 0,5 a 5 mbares; y (e) un canal de flujo que se extiende desde la abertura de entrada de gas hasta la abertura de entrada de aerosol de la máscara facial, teniendo el canal de flujo una abertura lateral a través de la cual el generador del aerosol está al menos

parcialmente insertado en el canal de flujo, y una resistencia de flujo constante entre la abertura de entrada de gas y la abertura de entrada de aerosol de la máscara facial a una velocidad de flujo de 1 a 20 L/min.

5 Una vista lateral transversal de una realización ejemplar de dicho dispositivo de inhalación puede observarse en la figura 1. La figura 1 representa un dispositivo de inhalación (100); un generador de aerosol (101) con una malla vibratoria (102); un reservorio (103) en conexión fluida con la malla vibratoria (102); una abertura de entrada de gas (104); una máscara facial (105) con una carcasa (106), una abertura de entrada de aerosol (107), una superficie de contacto con el paciente (108), y una válvula de exhalación de una vía o una válvula de inhalación/exhalación de dos vías (109); y un canal de flujo (110) que va desde la abertura de entrada de gas (104) hasta la abertura de entrada de aerosol (107) de la máscara facial (105). El canal de flujo (110) tiene una abertura lateral (111) a través de la cual el generador del aerosol (101) está parcialmente insertado con su extremo aguas abajo. En la realización representada, el reservorio está cubierto por una tapa de rosca (114) y la abertura de entrada de gas (104) está conformada como, o equipada con, un empalme de tubo (113).

10 El dispositivo de inhalación ejemplar de la figura 1 está representado además en una vista lateral en perspectiva en la figura 2 y en vistas superior, lateral e inferior en las figuras 3 a 5, respectivamente. Las vistas frontal y posterior de este dispositivo de inhalación ejemplar se proporcionan en las figuras 6 y 7, respectivamente. Las características referenciadas se tratarán en profundidad más adelante. Si se usa un signo de referencia en el contexto de la descripción general de una característica más adelante, esto debe entenderse como una referencia ilustrativa de una realización ejemplar de la característica y no como una limitación de la invención a esa realización.

15 Los inventores han encontrado inesperadamente que el dispositivo de inhalación inventivo con una máscara facial y un canal de flujo que tiene una resistencia de flujo constante en combinación con un generador de aerosol con malla vibrante como se define en la reivindicación 1 es particularmente efectivo para administrar un aerosol terapéutico a determinados tipos de pacientes, tales como pacientes que tienen un bajo volumen corriente, pacientes pediátricos, pacientes ancianos, pacientes que se benefician de la inhalación de oxígeno además de aire, y/o pacientes afectados con determinadas enfermedades respiratorias, tales como infecciones del tracto respiratorio, p. ej., infección por VSR. En particular, permite la administración del aerosol terapéutico de una manera tal que es en gran medida independiente de la capacidad inspiradora del paciente. Además, permite el uso efectivo de un gas (tal como oxígeno, o aire enriquecido con oxígeno) suministrado a partir de una fuente externa a una velocidad de flujo muy baja (tal como 1 a 5 L/min) que puede usarse como un único gas vehicular para recibir y dispersar el aerosol naciente en el dispositivo de inhalación y proporcionarlo al paciente para inhalación.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, el dispositivo de inhalación es un dispositivo capaz de generar y administrar un aerosol terapéutico que es inhalable por un paciente. Un aerosol inhalable es diferente, p. ej., de un pulverizador nasal u oral ya que el tamaño de las partículas o gotitas del aerosol inhalable es sustancialmente menor, es decir, predominantemente menor de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , y adecuado para entrar en los pulmones.

25 El dispositivo según la invención comprende un generador de aerosol (101) con una malla vibrante (102). Se ha encontrado que los nebulizadores con malla vibrante son particularmente ventajosos en el contexto de la invención. Tienen una alta velocidad de salida lo que ayuda a mantener un tiempo corto requerido para administrar una dosis. Esto es particularmente útil si el paciente es un paciente pediátrico, ya que los pacientes pediátricos son incluso menos tolerantes a tiempos de inhalación largos. Además, los nebulizadores con malla vibrante son capaces de generar un aerosol denso sin requerir una alta velocidad de flujo del gas para la generación del aerosol, como, p. ej., es el caso de los nebulizadores de chorro. Además, los inhaladores con malla vibrante son más silenciosos que otros tipos de generadores de aerosol y, así, son menos perturbadores para los pacientes pediátricos. Pueden usarse incluso mientras el niño duerme, lo que podría asegurar un patrón de respiración profundo y calmado.

30 Opcionalmente, la malla vibratoria (102) del dispositivo de inhalación comprende de 1.000 a 4.000 aberturas cuyo diámetro más pequeño está predominantemente en el rango de 1,5 a 3,0  $\mu\text{m}$ . Esto proporciona un vapor de aerosol particularmente fino. Preferiblemente, la malla vibratoria se selecciona de manera que se genere un aerosol con un tamaño de gotita mediano de volumen según se mide por difracción láser que varía de 2 a 5  $\mu\text{m}$ , o de 2 a 4  $\mu\text{m}$ , o de 2 a 3  $\mu\text{m}$ . Dichos aerosoles finos son particularmente ventajosos para neonatos, bebés y niños pequeños.

35 El dispositivo de inhalación comprende además un reservorio (103) para un líquido que se va a nebulizar; el reservorio está en conexión fluida con la malla vibratoria (102). El reservorio puede tener un volumen de 0,1 a 10 mL, o de 0,5 a 5 mL, para acomodar el líquido, que es típicamente una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo. Preferiblemente, el reservorio (103) está localizado en una posición superior respecto al cuerpo del generador del aerosol (101). Puede ser cerradizo por una tapa de rosca o a presión; véase, p. ej., la tapa de rosca (114) representada en la figura 1. Esto es particularmente útil si el generador del aerosol tiene una orientación aproximadamente vertical durante el uso, con la malla vibratoria posicionada en su extremo más bajo y que tiene una orientación aproximadamente horizontal. Dicha disposición sería útil ya que reduce el riesgo de vertido y asegura que la malla vibratoria permanece cubierta con líquido durante la generación del aerosol, lo que permite una velocidad de salida del aerosol más uniforme.

- 5 Opcionalmente, el generador del aerosol (101) y/o el reservorio (103) pueden proporcionarse de una manera desmontable respecto al canal de flujo del dispositivo de inhalación. Por ejemplo, puede haber un componente de la carcasa tanto para el generador del aerosol (101) como el reservorio (103) que puede desmontarse del componente del canal de flujo del dispositivo de inhalación. Esto ofrece la ventaja de que los componentes pueden limpiarse más fácilmente y/o que pueden acoplarse diferentes generadores de aerosol a, y operarse con, el mismo canal de flujo.
- 10 El dispositivo comprende además una abertura de entrada de gas (104). La abertura de entrada de gas preferiblemente se puede conectar a una fuente de gas externa, bien directamente o indirectamente a través de un tubo u otro conducto. La abertura de entrada de gas (104) puede conformarse como, o equiparse con, un empalme de tubo (113) con el fin de facilitar la unión de una fuente de gas, como puede observarse, p. ej., en las figuras 1 y 2. El empalme puede ser un empalme estándar con respecto a su forma y dimensiones, y preferiblemente está hecho de un material inerte tal como acero inoxidable. También es ventajoso usar un empalme de tubo cuya pared interna sea suave y conformada como un cilindro regular, de manera que permita un flujo laminar de gas. La abertura de entrada de gas (104) puede acomodarse en una posición posterior del dispositivo de inhalación (100), como se muestra en las figuras 1 a 5 y en la figura 7 para la realización ejemplar.
- 15 En una realización preferida, la abertura de entrada de gas (104) es la única abertura de entrada para permitir que un gas fluya en el canal de flujo (110), con la excepción del generador del aerosol, o el reservorio conectado con el generador del aerosol, a través del cual pueden entrar cantidades muy pequeñas de gas (típicamente aire) en el dispositivo para reemplazar el líquido nebulizado. En esta realización, la fase de gas del aerosol terapéutico administrada al paciente por el dispositivo es predominantemente el gas que se suministra a la abertura de entrada de gas, y que puede seleccionarse según las necesidades del paciente.
- 20 Se indica que las aberturas pequeñas (117) observadas en las figuras 2, 5 y 7 no están en conexión fluida con el canal de flujo. Pueden proporcionarse opcionalmente en la carcasa del dispositivo con el fin de permitir el enfriamiento por aire de cualquiera de los componentes electrónicos.
- 25 Una característica importante del dispositivo es la máscara facial (105). Tiene una carcasa (106), una abertura de entrada de aerosol (107), una superficie de contacto con el paciente (108), y una válvula de exhalación de una vía o una válvula de inhalación/exhalación de dos vías (109) en la carcasa. La válvula tiene una resistencia a la exhalación seleccionada en el rango de 0,5 a 5 mbares.
- 30 Dicha máscara facial recibe el aerosol generado en el dispositivo a través de un canal de flujo y permite que el aerosol se almacene hasta que es inhalado por el paciente. También sirve como un medio para permitir la inhalación nasal. Así, el paciente puede inhalar el aerosol bien a través de la boca o la nariz. Esto es ventajoso ya que los pacientes que no son capaces de realizar maniobras de inhalación orales, tales como niños pequeños o pacientes que están durmiendo, pueden aún así recibir la terapia por inhalación. Es particularmente ventajoso para los pacientes pediátricos que tienen una frecuencia de respiración altamente variable y un volumen corriente pequeño y variable.
- 35 Opcionalmente, la máscara facial también puede proporcionarse separadamente del dispositivo de inhalación, o en un kit que comprende el dispositivo de inhalación como se describe en la presente memoria y una máscara facial correspondiente, pudiéndose conectar el dispositivo de inhalación a la máscara facial y, viceversa, teniendo la máscara facial una abertura de entrada de aerosol que está adaptada para acoplarse con el dispositivo de inhalación.
- 40 La máscara facial está configurada para permitir la exhalación por el paciente a través de la máscara. Esto se consigue por la válvula que presenta una resistencia bastante pequeña a la exhalación. La válvula, o la resistencia a la exhalación de la válvula, puede seleccionarse en el rango especificado anteriormente y según el paciente. Para un niño pequeño, se prefiere actualmente una resistencia a la exhalación bastante baja de menos de aproximadamente 3 mbares, o en el rango de aproximadamente 0,5 mbares a aproximadamente 2 mbares. Dicha resistencia es lo suficientemente baja como para permitir una exhalación fácil sin mucha interferencia con la respiración normal; por otra parte, la resistencia es suficiente como para conseguir una ligera sobrepresión en la máscara facial, ya que recibe continuamente el aerosol generado en el dispositivo cuando el generador del aerosol opera. Se ha encontrado que dicha ligera sobrepresión ayuda al paciente a inhalar el aerosol terapéutico de manera más efectiva, y puede contribuir a una deposición del fármaco más efectiva en las vías aéreas profundas del sistema respiratorio.
- 45 Como se ha mencionado, la máscara facial es particularmente adecuada para pacientes que tienen dificultad para usar una pieza bucal para inhalar un aerosol. Frecuentemente, este es el caso con pacientes pediátricos, tales como neonatos, bebés, niños pequeños, o niños en edad escolar. Sin embargo, la máscara facial también es ventajosa para pacientes adultos que padecen, p. ej., demencia, alteración mental, EPOC, fallo cardiaco, ataques de asma graves, fibrosis quística, esclerosis lateral amiotrófica, enfisema o pacientes bajo sedación o anestesia. La máscara facial puede mantenerse en su lugar, o ser posicionada, por el personal sanitario.
- 50 La máscara facial puede conectarse a, o formar una parte integral de, el canal de flujo, formando su extremo aguas abajo. Una máscara facial que se puede conectar ofrece potencialmente la ventaja de una limpieza y/o reemplazo fácil. La invención también está dirigida a una combinación de un dispositivo de inhalación y una máscara facial que conjuntamente presentan las características de la reivindicación 1, así como a un dispositivo de inhalación adaptado para ser conectado con una máscara facial separada, donde el dispositivo de inhalación y la máscara facial
- 55



conjuntamente presentan las mismas características. Por otra parte, si la máscara facial forma una parte integral del canal de flujo, el número de componentes se reduce y se evitan las faltas de concordancia de los canales de flujo y las máscaras faciales de diferentes pacientes, p. ej., después de la limpieza, lo que puede ser ventajoso en entornos hospitalarios.

- 5 La máscara facial puede proporcionarse además de una manera movible, p. ej., que comprende una unión pivotante cerca de la abertura de entrada de aerosol. Dicha unión puede permitir una deflexión de la parte aguas abajo del canal de flujo como parte de la máscara para permitir al personal sanitario mantener el cuerpo principal del dispositivo de inhalación a un ángulo diferente del de la máscara facial.

- 10 Sin la unión pivotante, la máscara facial también es adecuada, en particular si las dimensiones del dispositivo son bastante pequeñas. Se ha encontrado que el personal sanitario tiende a coger el dispositivo de inhalación en o cerca de la máscara facial, lo que esté más cerca de la cara del paciente, en lugar de coger el cuerpo principal del dispositivo.

Preferiblemente, la máscara está hecha de un material transparente, resistente a la rotura, tal como polipropileno o semejantes, para permitir al familiar o personal sanitario ver el vapor del aerosol y la cara y actividad de respiración del paciente.

- 15 La superficie de contacto con el paciente puede estar hecha de un material blando, moldeable, antialérgico y bien tolerado que carece preferiblemente de aditivos o contaminantes como ftalatos, bisfenol A o látex. La superficie de contacto con el paciente puede incluir un labio de silicona blando o un colchón inflable para incrementar el confort del paciente.

- 20 Preferiblemente, el volumen interno nominal de la máscara facial no es mayor de aproximadamente 120 mL. Tal y como se usa en la presente memoria, el volumen interno nominal se entiende como el volumen interno encerrado por la carcasa desde la abertura de entrada de aerosol hasta la superficie de contacto con el paciente cuando la superficie de contacto con el paciente se pone en una superficie plana. Este volumen es ligeramente mayor que el volumen interno efectivo, o denominado espacio muerto, que es el volumen encerrado por la máscara cuando se pone frente a la cara de un paciente, y que, por lo tanto, depende del tamaño y forma de la cara del paciente. Si el paciente es un niño en edad escolar, el volumen interno nominal es preferiblemente no mayor de aproximadamente 90 mL, o incluso no mayor de aproximadamente 80 mL, o no mayor de aproximadamente 70 mL, o no mayor de aproximadamente 60 mL, o no mayor de aproximadamente 50 mL, o no mayor de aproximadamente 40 mL, respectivamente, dependiendo del tamaño de la cara del paciente. Actualmente, se prefiere seleccionar una máscara con un volumen interno nominal de no más de aproximadamente 40 o 50 mL si el paciente es un neonato.

- 30 Se prefiere además seleccionar el volumen interno nominal de la máscara facial con respecto al volumen corriente promedio del paciente. Ventajosamente, el volumen interno nominal de la máscara es menor que el volumen corriente. Por ejemplo, si el paciente es un paciente pediátrico que tiene un volumen corriente promedio durante la respiración normal de aproximadamente 80 mL, el volumen interno nominal de la máscara facial debería ser menor que este. En particular, el volumen respectivo puede estar en el rango de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 % del volumen corriente promedio. En realizaciones adicionales, el volumen interno nominal de la máscara facial no es mayor de aproximadamente el 60 %, o incluso no mayor de aproximadamente el 50 %, del volumen corriente promedio del paciente.

- 40 En una realización, la máscara facial tiene una válvula de inhalación y de exhalación de dos vías que tiene una resistencia de no más de 3 mbares en cualquier dirección, y en donde el volumen interno nominal de la máscara facial no es mayor de aproximadamente 50 mL. Esta realización es particularmente adecuada para pacientes pediátricos pequeños tales como neonatos, bebés y niños pequeños. En otra realización, la máscara facial tiene una o más válvulas de inhalación y una o más válvulas de exhalación, en donde la válvula de exhalación tiene una resistencia de no más de 3 mbares, y en donde el volumen interno nominal de la máscara no es mayor de aproximadamente 70 mL. Esta realización es particularmente adecuada para niños pequeños y niños.

- 45 Los inventores han encontrado que dichos volúmenes minimizados de la máscara facial contribuyen a una captación incrementada del aerosol nebulizado por los pacientes, y a una mejor deposición del compuesto activo aerosolizado en el sistema respiratorio de los pacientes.

- 50 Como se ha mencionado anteriormente, la máscara facial comprende en su carcasa al menos una válvula que puede ser una válvula de exhalación de una vía o una válvula de inhalación y de exhalación de dos vías, y en donde la resistencia a la exhalación de la válvula está en el rango de aproximadamente 0,5 a 5 mbares. El efecto de esta característica es que permite la generación de una ligera sobrepresión en la máscara facial, en particular cuando la abertura de entrada de gas del dispositivo está conectada a una fuente de gas desde la cual el gas se recibe en el dispositivo a una velocidad de flujo de 1 a 5 L/min. La ligera sobrepresión facilita la inhalación del paciente del aerosol nebulizado generado en el dispositivo, sin interferir sustancialmente con el patrón de respiración normal, permitiendo así la administración efectiva del fármaco.

- 55 Opcionalmente, la máscara facial puede comprender más válvulas de inhalación y/o exhalación. Si es así, la presión de exhalación efectiva de las válvulas combinadas deberá estar todavía en el rango especificado, es decir, entre

- aproximadamente 0,5 y 5 mbares. Opcionalmente, la presión de exhalación también puede seleccionarse de aproximadamente 0,5 mbares a aproximadamente 3 mbares, tal como aproximadamente 1 mbar o aproximadamente 2 mbares, respectivamente. La o las válvulas proporcionadas en la máscara facial pueden tener cualquier estructura adecuada para proporcionar esta resistencia a la exhalación; p. ej., válvulas de rendija, válvulas de pico de pato o
- 5 válvulas de membrana, por mencionar solo algunas. Por ejemplo, la válvula puede ser una válvula de una vía con una rendija transversal y una membrana superpuesta, tal como una membrana de silicona. En una dirección, desde la rendija transversal a la membrana, la válvula se abre, mientras en la dirección opuesta la membrana estará presionada firmemente en el cruce y bloquea así la válvula. Dependiendo de cómo se inserte la válvula en la máscara facial, puede servir tanto como una válvula de inhalación como de exhalación.
- 10 Una característica importante del dispositivo de inhalación de la invención es el canal de flujo (110), que se extiende desde la abertura de entrada de gas (104) hasta la abertura de entrada de aerosol (107) de la máscara facial (105). El canal de flujo tiene una abertura lateral (111), como se ejemplifica por el dispositivo representado en la figura 1, a través de la cual el generador del aerosol se inserta al menos parcialmente en el canal de flujo. Además, el canal de flujo presenta una resistencia de flujo constante entre la abertura de entrada de gas y la abertura de entrada de aerosol
- 15 de la máscara facial a una velocidad de flujo de 1 a 20 L/min.
- El canal de flujo está configurado para recibir un gas desde una fuente de gas externa a través de la abertura de entrada de gas que forma el extremo aguas arriba del canal de flujo. La parte aguas arriba del canal de flujo, es decir, el segmento desde (e incluyendo) la abertura de entrada de gas (104) hasta la abertura lateral (111) a través del cual el generador del aerosol (101) se inserta al menos parcialmente, está preferiblemente dimensionada y conformada de
- 20 manera que se consiga un flujo laminar de un gas que se conduce a través del canal de flujo a una velocidad de flujo constante seleccionada en el rango de 1 a 20 L/min, y en particular a una velocidad de flujo constante en el rango de aproximadamente 1 L/min a aproximadamente 5 L/min.
- Se sabe generalmente qué tipo de formas deberían usarse (o evitarse) con el fin de permitir un flujo laminar de gas en un canal de flujo. Por ejemplo, deberían evitarse los cambios abruptos en el diámetro, y se prefiere una pared interna
- 25 lisa a una pared interna hecha de un material que tiene una superficie rugosa. Un ejemplo de un segmento aguas arriba adecuado es una tubería cilíndrica regular hecha de un acero inoxidable pulido o de un material polimérico inerte que tiene una superficie lisa.
- También, la abertura de entrada de gas, que puede conformarse como un empalme de tubo con el fin de facilitar la unión de una fuente de gas como se ha mencionado anteriormente, puede estar hecha preferiblemente de un material
- 30 inerte, liso, tal como acero inoxidable, de manera que se permita un flujo sustancialmente laminar de gas. Es ventajoso usar además un empalme de tubo cuya pared interna sea lisa y esté conformada como un cilindro regular, de manera que se promueva adicionalmente un flujo sustancialmente laminar de gas. Un flujo sustancialmente laminar significa un número de Reynold no mayor de aproximadamente 2.300. Preferiblemente, el segmento aguas arriba del canal de flujo está dimensionado y conformado para conseguir un número de Reynold no mayor de 2.000 a las velocidades de
- 35 flujo especificadas anteriormente.
- Según la invención, el canal de flujo también tiene una resistencia de flujo constante entre la abertura de entrada de gas y la abertura de entrada de aerosol de la máscara facial. A este respecto, se diferencia sustancialmente del dispositivo de inhalación de, p. ej., EP2724741, que comprende un limitador de flujo variable para restringir la velocidad de flujo inspiratoria de un paciente - en particular, de un paciente adulto - a una velocidad de flujo baja deseada, tal
- 40 como aproximadamente 15 L/min, independientemente de la presión negativa creada por el paciente en la pieza bucal.
- La abertura lateral (111) que recibe el generador del aerosol (101) está localizada preferiblemente en una posición superior del canal de flujo (110) con respecto a la orientación normal del dispositivo en uso, como se representa, p. ej., en las figuras 1 y 2. La abertura se dimensiona preferiblemente para concordar con las dimensiones del generador del aerosol, de manera que la abertura está cerrada completamente y firmemente cuando se recibe el generador del
- 45 aerosol. Preferiblemente, el generador del aerosol está en una posición de inserción parcial durante el uso, y el extremo aguas abajo del generador del aerosol sobresale hacia (o incluso en) el eje del centro longitudinal del canal de flujo.
- En el caso opcional en el que el generador del aerosol se proporciona en un componente desmontable del componente del canal de flujo del dispositivo de inhalación (100), pueden proporcionarse medios de fijación, tales como un sistema de cierre (115), con el fin de asegurar, o fijar, el generador de aerosol insertado al menos parcialmente en su posición pretendida en el canal de flujo; como puede observarse en las figuras 2 o 4, por ejemplo.
- 50 En una realización, el generador del aerosol está orientado de manera que emita un aerosol nebulizado en el canal de flujo a un ángulo de aproximadamente 90° respecto al eje longitudinal del canal de flujo. En este caso, el generador del aerosol está dispuesto en una orientación aproximadamente vertical y la malla vibrante es aproximadamente horizontal.
- 55 Aunque dicha disposición ofrece varias ventajas, tales como facilitar el llenado manual del reservorio y un suministro continuo de líquido a la malla vibratoria, requiere que el penacho del aerosol naciente se deflexione aproximadamente 90° sin ningún grado significativo de coalescencia o deposición del aerosol. Este es un desafío particular si el

generador del aerosol es eficiente y presenta una alta velocidad de generación del aerosol, lo que es deseable a la vista del tiempo de inhalación requerido para la administración de una dosis de fármaco.

Opcionalmente, el generador del aerosol se selecciona y opera de manera que tenga una velocidad de generación del aerosol (o velocidad de nebulización) de al menos aproximadamente 0,1 mL/min, o de al menos 0,2 mL/min. En algunas realizaciones, el generador del aerosol tiene una velocidad de nebulización de al menos 0,3 mL/min, 0,4 mL/min, 0,5 mL/min, 0,6 mL/min, o incluso al menos 0,7 mL/min.

Inesperadamente, los inventores han encontrado que el dispositivo de inhalación con un generador de aerosol con malla vibratoria y un canal de flujo como se define en la presente memoria es de hecho capaz de dispersar el aerosol naciente, incluso a una velocidad de flujo de gas baja de 1 a 5 L/min, tal como a una velocidad de flujo constante de aproximadamente 2 L/min, y de conducir el aerosol en la máscara facial sin ninguna deposición significativa en el canal de flujo. Se cree que esta es la primera vez en la que se muestra dicho efecto para un dispositivo de inhalación terapéutico.

El efecto es particularmente pronunciado si el canal de flujo se dimensiona y conforma para conseguir, en una posición inmediatamente aguas arriba de la abertura lateral, una velocidad de gas relativamente alta a una velocidad de flujo de gas dada. En particular, se prefiere que la velocidad de gas promedio a una velocidad de flujo de 2 L/min sea al menos aproximadamente 4 m/s. Opcionalmente, es al menos aproximadamente 5,5 m/s, o al menos aproximadamente 8 m/s, respectivamente. Tal y como se usa en la presente memoria, la velocidad de gas promedio en el canal de flujo en una posición específica se define como el valor de la velocidad media obtenido por análisis de Dinámica de Fluidos Computacional (CFD) para esa posición, tal como inmediatamente aguas arriba de la abertura lateral.

También fue inesperado encontrar que no se requiere una cámara de mezclado grande para dispersar el aerosol naciente en el gas que fluye sin una deposición significativa de gotitas en el dispositivo. En particular, si se usan el flujo laminar preferido y las velocidades preferidas como se ha descrito anteriormente, las dimensiones reales del canal de flujo pueden ser bastante pequeñas. De hecho, las dimensiones relativamente pequeñas permiten velocidades del gas bastante altas, y los inventores han encontrado que estas son al menos tan útiles para evitar la pérdida de aerosol a través de deposición en el dispositivo como las cámaras de mezclado grandes como se usan en otros dispositivos. Preferiblemente, las dimensiones del canal de flujo son tales que el volumen interior total del canal entre la abertura lateral y la abertura de entrada de aerosol de la máscara facial no es mayor de aproximadamente 30 mL. Opcionalmente, no es mayor de aproximadamente 25 mL, o no es mayor de aproximadamente 20 mL, respectivamente. En algunos casos, el volumen interior del canal de flujo puede ser menor de aproximadamente 18 mL, o incluso menor de aproximadamente 15 mL.

En una realización específica, el canal de flujo tiene un diámetro interno en una posición inmediatamente aguas arriba de la abertura lateral de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 13 mm; opcionalmente en combinación con una malla vibratoria que tiene un diámetro total de aproximadamente 6 mm a aproximadamente 8 mm. Se observa que el diámetro de la región de la malla que tiene las aberturas, o aperturas, puede ser menor que el diámetro total, p. ej., por aproximadamente 1 a 3 mm.

En una realización específica, la relación del diámetro interno del canal de flujo inmediatamente aguas arriba de la abertura lateral al diámetro de la malla vibratoria es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5, o de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 2, respectivamente. Además, la relación del diámetro interno del canal de flujo inmediatamente aguas arriba de la abertura lateral al diámetro de la región de apertura de la malla vibratoria es de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 4, tal como de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 3.

En todas estas realizaciones, el canal de flujo sirve de manera efectiva como un canal de mezclado, obviando de esta manera ventajosamente la necesidad de una cámara de mezclado espaciosa.

La efectividad del mezclado puede incrementarse incluso más reduciendo adicionalmente el diámetro interno del canal de flujo en una posición inmediatamente aguas abajo de la abertura lateral; p. ej., proporcionando una 'etapa' que reduzca el diámetro interno del canal de flujo hasta aproximadamente el 50 %, como se describe con más detalle en WO 2013/132056 A1.

En una realización adicional, el dispositivo de inhalación (100) de la invención comprende un interruptor (112) para empezar y parar la operación del generador del aerosol (101), como se muestra p. ej., en la figura 2. En este contexto, la operación del generador del aerosol comprende la vibración continua de la malla vibratoria. En otras palabras, el aerosol se genera continuamente mientras el dispositivo de inhalación está en funcionamiento. Esto es contrario a muchos dispositivos de inhalación que usan el desencadenamiento por la respiración para poner el generador del aerosol en funcionamiento. Se ha encontrado que el control manual del generador del aerosol permite el tratamiento por inhalación efectivo de pacientes relativamente débiles, tales como pacientes pediátricos, algunos de los cuales pueden no lograr fácilmente las velocidades de flujo inspiratorias o presiones requeridas para activar un dispositivo de inhalación típico.

Aunque se cree comúnmente que la generación continua de aerosol es desventajosa para una administración efectiva del aerosol ya que típicamente la mayor parte del aerosol generado durante la fase de exhalación del paciente se

pierde, este no es el caso en el dispositivo según la invención, debido a la máscara facial y a las características asociadas con ella, como se describe con más detalle más adelante.

5 Opcionalmente, el dispositivo de inhalación puede tener más de un interruptor para operar el generador del aerosol, tal como dos interruptores localizados en lados opuestos del dispositivo de inhalación con el fin de asegurar un control fácil y conveniente por el paciente o el personal sanitario que administra la terapia por inhalación al paciente. Una realización ejemplar de dicho dispositivo de inhalación que usa más de un interruptor (112) puede observarse, p. ej., en la figura 2 o en la figura 7.

10 En una realización específica, el dispositivo de inhalación (100) comprende a) una unidad de base (118) que comprende un controlador electrónico para controlar el generador del aerosol (101), y una parte aguas arriba del canal de flujo incluyendo la abertura de entrada de gas (104); y b) una unidad de canal de mezclado (119), que comprende una parte aguas abajo del canal de flujo incluyendo la abertura lateral (111), en donde la parte aguas abajo comprende un segmento donde el canal de flujo se ensancha en la dirección aguas abajo, estando dicho segmento posicionado aguas abajo de la abertura lateral.

15 Dicha realización puede observarse, por ejemplo, en la figura 1. Como puede observarse en esta, la unidad de canal de mezclado (119) está formada por paredes dobles; las paredes internas, o interiores, que están en contacto con el flujo de aire y/o el aerosol y guían al flujo hacia la máscara facial (105); y las paredes externas, o exteriores, que están en contacto con el usuario. Las paredes externas, o exteriores, tienen un diámetro casi constante desde la unidad de base (118) hasta la máscara facial (105), lo que es adecuado para un ajuste seguro y confortable en la mano de un usuario. Por el contrario, las paredes internas, o interiores, de la unidad del canal de mezclado (119) se ensanchan en la dirección aguas abajo; es decir, hacia la máscara facial (105). Este ensanchamiento de la parte aguas abajo del canal de flujo ralentiza ventajosamente la velocidad del flujo de la mezcla de aerosol-gas hacia la abertura de entrada de aerosol de la máscara facial. Esto reducirá el riesgo de que las gotitas impacten en la boca y/o la región faríngea, como se describe en WO 2013/132056 A1.

25 Opcionalmente, la unidad de base con el controlador electrónico puede comprender además, o albergar, una batería (p. ej., una batería recargable), medios para almacenar datos y/o un puerto USB (116) para cargar y recuperar datos, tal como se representa en la figura 7.

30 Además, opcionalmente, pueden proporcionarse opcionalmente pequeños orificios (117), p. ej., en la parte posterior del dispositivo de inhalación (100) como se muestra en las figuras 2 y 7, y/o en el lado inferior del dispositivo de inhalación (100) como se muestra en la figura 5; con el fin de permitir el enfriamiento por aire, p. ej., del controlador electrónico y de cualquier otra parte de la unidad de base (118) que puede generar calor. Sin embargo, estos pequeños orificios (117) no están en conexión fluida con el canal de flujo (110).

35 Opcionalmente, el generador del aerosol (101) con la malla vibrante (102) y el reservorio (103) para el líquido que se va a nebulizar, pueden proporcionarse en un componente de combinación, que no se puede separar o no se puede separar fácilmente. Esto reduce el número de componentes del dispositivo que se pueden perder y puede facilitar la limpieza del generador de aerosol que es bastante pequeño. Este componente de combinación puede proporcionarse además con medios de fijación, tales como un sistema de cierre (115), que permite una unión muy fácil del componente de combinación al dispositivo de inhalación y al mismo tiempo asegura que el generador del aerosol - y particularmente el extremo equipado con la malla vibrante - se inserta apropiadamente y al menos parcialmente a través de la abertura lateral (111) del canal de flujo (110). Esto se muestra, p. ej., en las figuras 2 y 4. Además, una disposición ejemplar de algunos componentes de un dispositivo de inhalación adecuado para la presente invención se describe en EP 2 724 741 A1.

En una de las realizaciones no representadas en la presente memoria, el dispositivo puede comprender un limitador del flujo en el canal de flujo aguas arriba de la abertura lateral que está adaptado para restringir el flujo de un gas en el canal de flujo a una velocidad de flujo constante seleccionada en el rango de 1 a 5 L/min.

45 Como se ha mencionado, el dispositivo de inhalación de la invención es particularmente útil para administrar un aerosol terapéutico a un paciente. Preferiblemente, el uso también implica un gas que se suministra a una velocidad de flujo baja a la abertura de entrada de gas del dispositivo. Dicho uso del dispositivo es un aspecto de la invención.

50 Además, la descripción proporciona un método para administrar un aerosol nebulizado a un paciente, que comprende las etapas de: (a) proporcionar el dispositivo de inhalación, o la combinación o kit, según esta invención; (b) proporcionar una fuente de gas; y (c) conectar la fuente de gas al dispositivo de inhalación de manera que el gas entra en el canal de flujo a través de la abertura de entrada de gas a una velocidad de flujo constante en el rango de 1 a 5 L/min. Las características preferidas y/u opcionales del método incluyen todas las características preferidas y/u opcionales descritas anteriormente en el contexto del diseño y operación del dispositivo de inhalación en sí mismo, o la combinación o kit de dicho dispositivo con una composición farmacéutica para uso de inhalación como se describirá adicionalmente más adelante.

55 En un aspecto adicional, la invención proporciona un ensamblaje, que también puede referirse como un sistema de inhalación, que comprende el dispositivo de inhalación de la invención y una fuente de gas que proporciona un gas a

una velocidad de flujo constante en el rango de 1 a 5 L/min, en donde la fuente de gas está conectada al dispositivo de inhalación de manera que el gas entra en el canal de flujo a través de la abertura de entrada de gas.

5 El gas proporcionado por la fuente de gas puede seleccionarse de oxígeno, aire, aire enriquecido con oxígeno, una mezcla de oxígeno y nitrógeno, y una mezcla de helio y oxígeno. Para el propósito de conectar el dispositivo de inhalación con la fuente de gas, la abertura de entrada de gas puede conformarse como un empalme de tubo como se ha mencionado anteriormente; p. ej., un empalme de acero inoxidable, de manera que puede usarse un tubo de gas para conectar la fuente de gas y el dispositivo de inhalación.

10 De nuevo, las características preferidas y/u opcionales como se describe en el contexto de la descripción del dispositivo de inhalación en sí mismo también se aplican al ensamblaje, o sistema de inhalación, que comprende el dispositivo. Y, de la misma manera que el dispositivo de inhalación en sí mismo, el ensamblaje, puede proporcionarse en una combinación o kit con una composición farmacéutica para uso de inhalación.

15 El uso de un gas que consiste en, o está enriquecido con, oxígeno para dispersar el aerosol naciente en el dispositivo de inhalación es particularmente útil para el tratamiento de determinados pacientes, tales como pacientes pediátricos, pacientes afectados con una enfermedad grave del sistema respiratorio, pacientes sedados, pacientes dormidos, o pacientes adultos para los que no es posible o está considerablemente impedida una inhalación oral controlada, tales como pacientes con demencia, EPOC, ataques de asma graves, fibrosis quística, esclerosis lateral amiotrófica, enfisema, o fallo cardíaco, o pacientes bajo sedación o anestesia. Los pacientes pediátricos neonatos, bebés, niños pequeños, niños y niños en edad escolar.

20 En particular, los pacientes pediátricos que padecen una infección del tracto respiratorio inferior por VSR (LRTI, incluyendo bronquiolitis y bronco-neumonía) pueden beneficiarse de un flujo adicional de aire y/u oxígeno durante el tratamiento por inhalación. Además, los inventores observaron que un flujo de gas adicional (p. ej., 2 L/min) disminuía ventajosamente la deposición del aerosol en el dispositivo de inhalación, como se describe en el Ejemplo 1 adicionalmente más adelante.

25 Un aspecto adicional de la invención se refiere a una combinación o kit que comprende el dispositivo de inhalación según la invención o un ensamblaje según la invención y una composición farmacéutica para uso por inhalación.

En la combinación o kit, ambos componentes, es decir, el dispositivo de inhalación y la composición farmacéutica, pueden combinarse como unidades separadas vendidas conjuntamente como un kit. Los mismo aplica mutatis mutandis a una combinación o kit del ensamblaje y la composición farmacéutica mencionados anteriormente.

30 Sin embargo, tal y como se usa en la presente memoria, una combinación no requiere que los dos componentes especificados se combinen físicamente y se vendan conjuntamente, como sería el caso típicamente de un kit, sino que también incluye aquellas combinaciones que se hacen proporcionando uno de los componentes de la combinación con instrucciones que se refieren específicamente al otro componente. Además, una combinación según la invención también incluye el dispositivo de inhalación o ensamblaje especificado que comprende, o está lleno con, la composición farmacéutica respectiva. Para evitar dudas, una referencia a un dispositivo de inhalación o ensamblaje  
35 lleno con una composición farmacéutica significa que el reservorio del dispositivo de inhalación está al menos parcialmente lleno con la composición.

Una composición farmacéutica, tal y como se usa en la presente memoria, es una composición que comprende al menos un compuesto activo y al menos un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El compuesto activo también puede referirse como agente activo, ingrediente activo, compuesto bioactivo, sustancia farmacéutica, y semejantes. En el contexto de la invención, la composición farmacéutica es para uso por inhalación, lo que significa que se formula y fabrica de manera que cumple con los requerimientos aceptados generalmente para uso por inhalación, como se especifica, por ejemplo, en farmacopeas y documentos de guía expedidos por agencias reguladoras. Por ejemplo, una composición farmacéutica para inhalación contiene solo excipientes que son aceptables para este uso, es relativamente isotónica, presenta un pH relativamente neutro (en particular, un pH en el rango de  
40 aproximadamente 4 a aproximadamente 8), y es estéril.

La composición farmacéutica puede proporcionarse en la forma de una disolución de nebulizador, presentada en un vial, ampolla, o botella, o, por ejemplo, en la forma de cartuchos precargados de un único uso que se vacían en el reservorio del dispositivo de inhalación antes del tratamiento por inhalación.

50 La composición farmacéutica puede comprender un agente activo seleccionado de antibióticos, agentes antivirales, broncodilatadores, anticolinérgicos, corticosteroides, disolución salina hipertónica, anticuerpos, fragmentos de anticuerpo, y dominios variables únicos de inmunoglobulina. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender más de un agente activo seleccionado de este grupo.

En una realización específica, la composición farmacéutica puede comprender un polipéptido que comprende o que consiste en uno o más dominios variables únicos de inmunoglobulina.

El término "dominio variable único de inmunoglobulina", usado indistintamente con "dominio variable único", define moléculas en donde el sitio de unión a antígeno está presente en, y está formado por, un único dominio de inmunoglobulina. Esto sitúa a los dominios variables únicos de inmunoglobulina aparte de las inmunoglobulinas "convencionales" o sus fragmentos, en donde dos dominios de inmunoglobulina, en particular dos dominios variables, interaccionan para formar un sitio de unión a antígeno. Típicamente, en las inmunoglobulinas convencionales, un dominio variable de cadena pesada ( $V_H$ ) y un dominio variable de cadena ligera ( $V_L$ ) interaccionan para formar un sitio de unión a antígeno. En este caso, las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) tanto de  $V_H$  como de  $V_L$  contribuirán al sitio de unión a antígeno, es decir, un total de 6 CDR estarán implicadas en la formación del sitio de unión a antígeno.

Por el contrario, el sitio de unión de un dominio variable único de inmunoglobulina está formado por un único dominio  $V_H$  o  $V_L$ . Por lo tanto, el sitio de unión a antígeno de un dominio variable único de inmunoglobulina está formado por no más de tres CDR.

El término "dominio variable único de inmunoglobulina" y "dominio variable único", por lo tanto, no comprende inmunoglobulinas convencionales o sus fragmentos que requieren la interacción de al menos dos dominios variables para la formación de un sitio de unión a antígeno. Sin embargo, estos términos comprenden fragmentos de inmunoglobulinas convencionales en donde el sitio de unión a antígeno está formado por un dominio variable único.

La secuencia de aminoácidos y la estructura de un dominio variable único de inmunoglobulina puede considerarse - sin embargo, sin estar limitado a ello - que está comprendido por cuatro regiones marco o "FR", que se refieren en la técnica y en la presente memoria como "Región marco 1" o "FR1"; como "Región marco 2" o "FR2"; como "Región marco 3" o "FR3"; y como "Región marco 4" o "FR4", respectivamente; regiones marco que están interrumpidas por tres regiones determinantes de la complementariedad o "CDR", que se refieren en la técnica como "Región determinante de la complementariedad 1" o "CDR1"; como "Región determinante de la complementariedad 2" o "CDR2"; y como "Región determinante de la complementariedad 3" o "CDR3", respectivamente. Dichos dominios variables únicos son lo más preferiblemente de manera que comprenden un plegamiento de inmunoglobulina o son capaces de formar, en condiciones adecuadas, un plegamiento de inmunoglobulina. Como tal, el dominio variable único puede comprender, por ejemplo, una secuencia de dominio variable de cadena ligera (p. ej., una secuencia  $V_L$ ); o una secuencia de dominio variable de cadena pesada (p. ej., una secuencia  $V_H$  o secuencia  $V_{HH}$ ); siempre que sea capaz de formar una única unidad de unión a antígeno (es decir, una unidad de unión a antígeno funcional que consiste esencialmente en el dominio variable único, de manera que no es necesario que el dominio de unión a antígeno único interaccione con otro dominio variable para formar una unidad de unión a antígeno funcional, como es, por ejemplo, el caso para los dominios variables que están presentes, por ejemplo, en anticuerpos convencionales y fragmentos scFv que necesitan interaccionar con otro dominio variable - p. ej., a través de una interacción  $V_H/V_L$  - para formar un dominio de unión a antígeno funcional).

En una realización de la invención, los dominios variables únicos de inmunoglobulina son secuencias de dominios variables de cadena ligera (p. ej., una secuencia  $V_L$ ), o secuencias de dominios variables de cadena pesada (p. ej., una secuencia  $V_H$ ); más específicamente, los dominios variables únicos de inmunoglobulina pueden ser secuencias de dominios variables de cadena pesada que derivan de un anticuerpo de cuatro cadenas convencional o secuencias de dominios variables de cadena pesada que derivan de un anticuerpo de cadena pesada.

Por ejemplo, el dominio variable único o dominio variable único de inmunoglobulina puede ser un anticuerpo de dominio (único), un "dAb" o dAb o un Nanocuerpo (incluyendo, pero no limitado a, un  $V_{HH}$ ); otros dominios variables únicos, o cualquier fragmento adecuado de uno cualquiera de los mismos.

Para una descripción general de anticuerpos de dominio (único), también se hace referencia a la técnica anterior citada en la presente memoria, así como a EP 0368684 A1. Para el término "dAb", se hace referencia, por ejemplo, a Ward et al. 1989 (Nature 341: 544-546), a Holt et al. 2003 (Trends Biotechnol. 21: 484-490); así como, por ejemplo, a WO 2004/068820 A2, WO 2006/030220 A1, WO 2006/003388 A2, WO 2006/059108 A2, WO 2007/049017 A2, WO 2007/085815 A2. Debe indicarse que, aunque son menos preferidos en el contexto de la presente invención debido a que no tienen un origen de mamífero, los dominios variables únicos pueden derivar de determinadas especies de tiburón (por ejemplo, los denominados "dominios IgNAR", véase, por ejemplo, WO 2005/18629 A1).

En particular, el dominio variable único de inmunoglobulina puede ser un Nanobody<sup>®</sup> (como se define en la presente memoria) o un fragmento adecuado del mismo. (Nota: *Nanobody*<sup>®</sup>, *Nanobodies*<sup>®</sup> y *Nanoclone*<sup>®</sup> son marcas comerciales registradas de Ablynx N.V.). Para una descripción adicional de  $V_{HH}$  y Nanocuerpos, se hace referencia al artículo de revisión por Muyldermans 2001 (Reviews in Molecular Biotechnology 74: 277-302), WO 2008/101985 A2 y WO 2008/142164 A2. Como se describe en estas referencias, los Nanocuerpos (en particular, las secuencias  $V_{HH}$  y las secuencias  $V_{HH}$  parcialmente humanizadas) pueden caracterizarse, en particular, por la presencia de uno o más "residuos característicos" en una o más de las secuencias marco. Una descripción adicional de los Nanocuerpos, incluyendo la humanización y/o camelización de Nanocuerpos, así como otras modificaciones, partes o fragmentos, derivados o "fusiones de Nanocuerpo", construcciones multivalentes (incluyendo algunos ejemplos no limitativos de secuencias conectoras) y diferentes modificaciones para incrementar la semivida de los Nanocuerpos y sus preparaciones pueden encontrarse, p. ej., en WO 2008/101985 A2 y WO 2008/142164 A2.

Así, en el significado de la presente invención, el término "dominio variable único de inmunoglobulina" o "dominio variable único" comprende polipéptidos que derivan de una fuente no humana, preferiblemente un camélido, preferiblemente un anticuerpo de cadena pesada de camélido. Pueden estar humanizados, como se ha descrito previamente. Además, el término comprende polipéptidos derivados de fuentes distintas de camélidos, p. ej., de ratón o ser humano, que se han "camelizado", como se describe, p. ej., en Davies y Riechmann 1994 (FEBS 339: 285-290), 1995 (Biotechnol. 13: 475-479), 1996 (Prot. Eng. 9: 531-537) y Riechmann y Muyldermans 1999 (J. Immunol. Methods 231: 25-38).

De nuevo, dichos Nanocuerpos pueden obtenerse de cualquier manera adecuada y de cualquier fuente adecuada, y pueden, por ejemplo, ser secuencias  $V_{HH}$  naturales (es decir, de una especie de Camélido adecuada) o secuencias de aminoácidos sintéticas o semisintéticas, incluyendo, pero no limitado a,  $V_{HH}$  parcialmente o completamente "humanizados", secuencias de inmunoglobulina "camelizadas" (y, en particular,  $V_H$  camelizados), así como Nanocuerpos y/o  $V_{HH}$  que se han obtenido por técnicas tales como maduración por afinidad (por ejemplo, empezando a partir de secuencias de inmunoglobulina sintéticas, aleatorias o naturales, tales como secuencias  $V_{HH}$ ), injerto de CDR, modificación de superficie, fragmentos combinados derivados de diferentes secuencias de inmunoglobulina, ensamblaje por PCR usando cebadores superpuestos, y técnicas similares para modificar por ingeniería secuencias de inmunoglobulina muy conocidas para el experto en la técnica; o cualquier combinación adecuada de cualquiera de los anteriores.

En una realización específica, la potencia de la composición farmacéutica se adapta a un paciente pediátrico.

En una realización particular, la composición farmacéutica comprende un agente anti-VSR. Tal y como se usa en la presente memoria, un agente anti-VSR es un agente activo capaz de tratar o gestionar una infección por el virus sincitial respiratorio (VSR) humano. El agente anti-VSR puede ser un compuesto antiviral o un compuesto biológico que es una molécula pequeña, tal como un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo. Un ejemplo de un anticuerpo que puede usarse según la invención es palvizumab, que es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la proteína de fusión de la superficie de VSR.

En una realización específica adicional, el agente anti-VSR puede ser, p. ej., un polipéptido que comprende o que consiste esencialmente en uno o más dominios variables únicos de inmunoglobulina anti-VSR. Se ha encontrado por los inventores que una composición farmacéutica que comprende dicho agente puede administrarse de manera efectiva a pacientes pediátricos, incluyendo neonatos, bebés e incluso niños pequeños. Se cree que estos polipéptidos no se han administrado nunca antes de manera efectiva a dichos pacientes, usando un dispositivo de inhalación conocido.

El agente anti-VSR usado según la invención puede ser, en particular, un polipéptido que comprende o que consiste esencialmente en uno o más dominios variables únicos de inmunoglobulina anti-VSR, en donde el dominio variable único de inmunoglobulina anti-VSR comprende una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46, una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 49-50, y una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61 (véase también la Tabla A-1).

En una realización preferida, el dominio variable único de inmunoglobulina anti-VSR se selecciona de una de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1-34 (Tabla A-2).

En una realización preferida, los polipéptidos engloban construcciones que comprenden tres o más unidades de unión a antígeno en la forma de dominios variables únicos, como se ha indicado anteriormente. Por ejemplo, tres o más dominios variables únicos de inmunoglobulina que se unen a VSRh (también referidos en la presente memoria como "dominio o dominios variables únicos de inmunoglobulina anti-VSRh") pueden unirse para formar una construcción trivalente o multivalente. Preferiblemente, el polipéptido de la invención consiste en tres dominios variables únicos de inmunoglobulina anti-VSRh.

En los polipéptidos descritos anteriormente, los dominios variables únicos de inmunoglobulina anti-VSRh pueden estar unidos directamente entre sí y/o a través de uno o más conectores o espaciadores adecuados. Los espaciadores o conectores adecuados para uso en polipéptidos multivalentes serán evidentes para el experto en la técnica, y pueden ser generalmente cualquier conector o espaciador usado en la técnica para unir secuencias de aminoácidos. Preferiblemente, dicho conector o espaciador es adecuado para su uso en la construcción de proteínas o polipéptidos que están previstos para uso farmacéutico.

Algunos espaciadores particularmente preferidos incluyen los espaciadores y conectores que se usan en la técnica para unir fragmentos de anticuerpo o dominios de anticuerpo. Estos incluyen los conectores mencionados en la técnica anterior general citada anteriormente, así como, por ejemplo, conectores que se usan en la técnica para construir fragmentos divalentes o fragmentos ScFv (a este respecto, sin embargo, debe indicarse que mientras en los fragmentos divalentes y en los fragmentos ScFv, la secuencia conectora usada debe tener una longitud, un grado de flexibilidad y otras propiedades que permitan que los dominios  $V_H$  y  $V_L$  pertinentes se unan para formar el sitio de unión a antígeno completo, no hay una limitación particular en la longitud o la flexibilidad del conector usado en el polipéptido de la invención, ya que cada dominio variable único de inmunoglobulina forma en sí mismo un sitio de unión a antígeno completo).

- Por ejemplo, un conector puede ser una secuencia de aminoácidos adecuada, y, en particular, secuencias de aminoácidos de entre 1 y 50, preferiblemente entre 1 y 30, tal como entre 1 y 20 o entre 1 y 10 residuos de aminoácidos. Los conectores peptídicos ampliamente usados comprenden repeticiones de Gly-Ser, p. ej., (Gly)<sub>4</sub>-Ser en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más repeticiones, o, por ejemplo, del tipo (gly<sub>x</sub>ser<sub>y</sub>)<sub>z</sub>, tal como (por ejemplo (gly<sub>4</sub>ser)<sub>3</sub> o (gly<sub>3</sub>ser<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, como se describe en WO 99/42077 A2, o regiones semejantes a bisagra tales como las regiones bisagra de anticuerpos de cadena pesada naturales o secuencias similares (tal como se describe en WO 94/04678 A1). Algunos otros conectores particularmente preferidos son poli-alanina (tal como AAA), así como los conectores mencionados en la Tabla A-4.
- 5
- En una realización preferida adicional, el agente anti-VSR es un polipéptido seleccionado de una de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 65-85; tal como, p. ej., la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71 (Tabla A-3).
- 10
- En una de las realizaciones preferidas, la composición farmacéutica comprende el polipéptido anti-VSR a una concentración de aproximadamente 10 a 100 mg/mL, tal como 50 mg/mL o más, y/o una dosis del agente en un volumen de aproximadamente 0,15 mL a aproximadamente 0,40 mL.
- 15
- Preferiblemente, la combinación o kit comprende instrucciones para administrar dicho agente activo basado en uno o más de estos dominios variables únicos de inmunoglobulina anti-VSR, tal como, p. ej., una de las SEQ ID NO: 65-85, usando dosis diarias de aproximadamente 1 a 2 mg/kg de peso corporal, en particular si el paciente es un paciente pediátrico, preferiblemente de no más de 2 años de edad, o no más de 3 años.
- 20
- Los estudios de modelado previos de los inventores para poblaciones pediátricas con estos compuestos revelaron que la determinación de la dosis estaba guiada principalmente por las diferencias en la administración pulmonar, distribución y absorción del fármaco entre el pulmón de los niños en desarrollo y el pulmón de los adultos. El parámetro conductor primario para la farmacocinética sistémica, así como local en los niños infectados por VSR pareció ser la cantidad de fármaco en el espacio de absorción alveolar.
- 25
- Los polipéptidos descritos anteriormente, y, en particular, los polipéptidos seleccionados de una de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 65-85, se unen a la proteína F de VSRh con una K<sub>D</sub> de 5x10<sup>-10</sup> M o menor (como se mide por inmunoensayo), y neutralizan VSRh con una CI<sub>90</sub> de 90 ng/mL o menor (como se mide en un ensayo de micro-neutralización). Se obtiene una reducción clínicamente útil de la actividad de VSR a una concentración diana de 9 µg/mL.
- 30
- Esta concentración de 9 µg/mL puede alcanzarse en el espacio alveolar usando una dosis depositada de 0,020 a 0,040 mg/kg diariamente, preferiblemente 0,020 a 0,035 mg/kg diariamente, tal como, p. ej., 0,024 mg/kg diariamente. Para este propósito, el polipéptido puede administrarse a un niño por inhalación a una dosis nominal de 1,00 a 2,00 mg/kg diariamente, preferiblemente 1,00 a 1,75 mg/kg diariamente, tal como, p. ej., 1,20 mg/kg diariamente.
- 35
- Esta estimación se basa en estudios de deposición del aerosol realizados con el modelo Anatómico de Nariz Garganta de Bebés Sophia (SAINT) en el que el polipéptido, p. ej., la SEQ ID NO: 71, se administró con un dispositivo de inhalación según la invención, más específicamente un nebulizador con malla vibrante con una velocidad de flujo constante de 2 L/min de aire u oxígeno adicional (véase el Ejemplo 1). Los resultados mostraron que, a partir de la dosis total utilizada para llenar el reservorio del nebulizador, se espera que se inhale aproximadamente el 20 %.
- 40
- Opcionalmente, la combinación o kit del dispositivo de inhalación o ensamblaje con la composición farmacéutica para uso por inhalación que comprende un agente anti-VSR, comprende además un broncodilatador. El broncodilatador puede incorporarse en la composición farmacéutica que también contiene el agente anti-VSR. Alternativamente, puede proporcionarse en una composición farmacéutica separada que puede utilizarse para llenar el reservorio del dispositivo de inhalación separadamente de, o junto con, la composición que comprende el agente anti-VSR.
- 45
- Hay dos clases principales de broncodilatadores, concretamente los simpatomiméticos, incluyendo beta2 miméticos de acción corta o acción duradera; y los anticolinérgicos.
- 50
- En una realización, el broncodilatador pertenece a la clase de beta2 miméticos. Opcionalmente, el beta2 mimético es un beta2 mimético de acción duradera y, en particular, un broncodilatador seleccionado de formoterol, salmeterol, o sales y/o mezclas de los mismos.
- Alternativamente, el broncodilatador puede ser una sustancia beta2 mimética de acción corta, tal como un broncodilatador seleccionado de salbutamol, terbutalina, pirbuterol, fenoterol, tulobuterol, levosabutamol, y las sales y mezclas de los mismos. En una realización específica, el broncodilatador es salbutamol y se administra a una dosis de 200 microgramos.
- En una realización alternativa adicional, el broncodilatador pertenece a la clase de anticolinérgicos, p. ej., un agente anticolinérgico seleccionado de tiotropio, oxitropio, bromuro de ipratropio y mezclas de los mismos.



Sin ser limitante, los broncodilatadores adicionales para uso en los productos de la invención incluyen albuterol, bitolterol, efedrina, epinefrina, isoetarina, isoproterenol, metaproterenol, pirbuterol, racepinefrina, ritodrina, terbutalina, levosabutamol, levabuterol, clenbuterol, anfetamina, metanfetamina, cocaína, teofilina, cafeína, teobromina, tetrahidrocanabinol (THC), y metiledioxipirovalerona (MDPV).

- 5 Como se ha mencionado, el dispositivo de inhalación según la invención o el ensamblaje de este dispositivo de inhalación con una fuente de gas como se ha descrito anteriormente, o los kits o combinaciones respectivos con una composición farmacéutica para uso por inhalación, pueden emplearse para uso en el tratamiento de un paciente que padece una enfermedad que afecta el sistema respiratorio.

- 10 La enfermedad puede ser una infección respiratoria (una infección del tracto respiratorio), tal como una infección por el Virus Sincitial Respiratorio (VSR), y más específicamente una infección del tracto respiratorio inferior por VSR.

- 15 El paciente que padece la enfermedad respiratoria puede ser un paciente pediátrico, tal como un neonato, un bebé, un niño pequeño, o un niño en edad escolar. En una realización, el paciente puede ser un niño menor de 24 meses; en una realización, el paciente puede ser un niño menor de 36 meses, más específicamente un niño de 1 mes a menos de 24 meses, 1 mes a menos de 36 meses, 5 meses a menos de 24 meses, o 5 meses a menos de 36 meses. En una realización particular, el niño está hospitalizado por una infección del tracto respiratorio inferior por VSR.

Alternativamente, el paciente puede ser un adulto para el que no es posible o está considerablemente impedida la inhalación oral controlada, tal como pacientes con demencia, alteraciones mentales, EPOC, ataques de asma graves, fibrosis quística, esclerosis lateral amiotrófica, enfisema o fallo cardíaco, o pacientes bajo sedación o anestesia.

- 20 En un aspecto adicional, la descripción se refiere a un método para administrar un aerosol nebulizado a un niño de corta edad, tal como un neonato, bebé o niño pequeño, que padece una infección por VSR, que comprende las etapas de (a) proporcionar el dispositivo de inhalación según esta invención; (b) proporcionar una fuente de gas; (c) conectar la fuente de gas al dispositivo de inhalación de manera que el gas entra en el canal de flujo a través de la abertura de entrada de gas a una velocidad de flujo constante en el rango de 1 a 5 L/min, en particular a 2 L/min; y (d) proporcionar una disolución de nebulizador que comprende al menos un agente anti-VSR seleccionado de una de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 65-85.

Ejemplo 1 - Estudio de deposición para un agente Nanocuerpo anti-VSR usando el sistema de inhalación según la invención

Se usó la SEQ ID NO: 71 (Tabla A-3) en un experimento para evaluar el efecto de la inhalación simulada y administración del aerosol, con y sin suministro de aire, en la cantidad de fármaco inhalada.

- 30 La determinación de la dosis inhalada se realizó con el modelo Anatómico de Nariz Garganta de Bebés Sophia (SAINT); una representación anatómica correcta de las vías respiratorias superiores de un niño de 9 meses de edad, que se construye usando técnicas estereolitográficas y usado para estudiar la deposición de aerosol en niños de corta edad (véase, p. ej., Janssens et al.; J Aerosol Med. 2001 Winter;14(4):433-41.).

- 35 El ajuste experimental se representa en la figura 8; que muestra el dispositivo de inhalación (100) con el reservorio (103), la abertura de entrada de gas (104), el canal de flujo, o canal de mezclado, (110) y la máscara facial (105) con la válvula de exhalación de una vía o la válvula de inhalación/exhalación de dos vías (109). La figura 8 muestra además la superficie de contacto con el paciente (108) en contacto firme con la parte de la cara/garganta (201) del modelo SAINT (200), la parte nasal (202) del modelo SAINT, y un ensamblaje de filtro de fibra de vidrio (300) que representa el tracto respiratorio inferior. El ensamblaje de filtro de fibra de vidrio (300) está conectado a un simulador de la respiración, que, a su vez, está conectado a, y controlado por, un ordenador; ambos no representados en la figura 8.

- 40 El nebulizador se conectó al modelo SAINT a través de la máscara facial unida que cubre la nariz y la boca del modelo. Detrás del modelo SAINT (en la dirección del flujo de aire, o aerosol), se conectó un filtro de fibra de vidrio que representa el tracto respiratorio inferior. El aerosol se recogió durante la nebulización y la administración simulada del producto, usando un simulador de la respiración (ASL 5000, IngMar Medical, EE.UU.) para mimetizar los parámetros típicos de la respiración tales como la velocidad respiratoria, volumen corriente y relación de inhalación/exhalación.

- 45 Se emplearon diferentes protocolos de parámetros de respiración; p. ej., una relación de inhalación/exhalación de 1:3 como es común para los bebés, y un volumen corriente de 45 mL y una velocidad respiratoria de 40 respiraciones por minuto, que representa el patrón de respiración dificultoso de un bebé de 5 meses de edad (véase, p. ej., Totapally et al.; Critical Care 2002, 6:160-165).

- 50 El reservorio del dispositivo de inhalación se llenó con 400 µL de la formulación de la SEQ ID NO: 71 usando una jeringa de 1 mL (es decir, la dosis de llenado). El dispositivo de inhalación se pesó antes y después del llenado, con el fin de determinar la dosis de llenado. Después, se empezó una nebulización continua en tres entornos diferentes de suministro de aire adicional:

1) sin suministro de aire adicional; la abertura de entrada de gas está abierta,

- 2) sin suministro de aire adicional; la abertura de entrada de gas está bloqueada, y
- 3) suministro de aire adicional a 2 L/min a través de la abertura de entrada de gas.

Se registraron los tiempos de nebulización hasta el auto-apagado del dispositivo. Después de la nebulización, los componentes del dispositivo (es decir, reservorio, canal de mezclado, máscara facial) y los compartimentos del modelo SAINT (es decir, vía aérea nasofaríngea y cavidad de la cara/oral) y el filtro de fibra de vidrio del tracto respiratorio inferior se aclararon con un volumen definido de disolvente apropiado (aquí, agua destilada) para recoger muestras y medir cualquier SEQ ID NO: 71 depositada. Las muestras se analizaron para determinar la concentración a través de un medidor de la conductividad usando curvas de calibración (debido a las concentraciones diluidas de SEQ ID NO: 71 en las muestras recogidas, fue más sensible medir la conductividad de cloruro de sodio y sales fosfato presentes en la formulación de la SEQ ID NO: 71).

Los datos de deposición registrados (véase la Tabla 1 más adelante) se usaron para determinar, o calcular, p. ej., la dosis emitida, la dosis administrada, la dosis inhalada, la dosis pulmonar, la dosis residual (todas en miligramos y/o porcentajes de la dosis de llenado).

La dosis de llenado es la cantidad de fármaco que, en teoría, podría nebulizarse y proporcionarse para la inhalación; despreciando, p. ej., cualquiera de las pérdidas en el aire ambiental, cantidades nebulizadas durante la fase de exhalación, o las pérdidas en el dispositivo.

La dosis exhalada es la cantidad de fármaco disipada en, o pérdida en, el entorno; calculada como la diferencia de la dosis total menos las cantidades acumulativas de fármaco depositadas en el dispositivo sin la máscara facial (es decir, principalmente en el generador del aerosol y el canal de flujo, o canal de mezclado), en la máscara facial, en los componentes del modelo SAINT (tanto nasal como cara/garganta) y en el filtro de fibra de vidrio.

La dosis emitida es la cantidad de fármaco emitida por el dispositivo en el extremo aguas abajo del canal de mezclado; calculada como la suma de la dosis exhalada más la dosis administrada. La dosis emitida también puede entenderse como la dosis total menos la cantidad de fármaco depositada en el nebulizador y su canal de mezclado (pero no la máscara facial).

La dosis administrada es la cantidad de fármaco disponible para inhalación; calculada a partir de las cantidades acumulativas de fármaco depositadas en la máscara facial, los componentes del modelo SAINT (tanto nasal como cara/garganta) y el filtro de fibra de vidrio (el último también referido como la "dosis pulmonar").

La dosis inhalada es la cantidad de fármaco que se inhala realmente; es decir, las cantidades acumulativas de fármaco depositadas en el componente del modelo SAINT nasal y el filtro de fibra de vidrio.

La dosis pulmonar es la cantidad de fármaco depositada en el filtro de fibra de vidrio que representa el tracto respiratorio inferior.

La Tabla 1 muestra la distribución del fármaco, como se mide en el experimento descrito, así como algunas dosis calculadas en porcentaje de la dosis de llenado:

Ajuste de suministro de aire adicional	Tiempo de Neb. [seg]	Porcentaje de la dosis de llenado [%]							
		Deposiciones medidas					Calculadas		
		dispositivo sin máscara	máscara facial	SAINT (cara, garganta)	SAINT (nasal)	filtro de fibra de vidrio (= dosis pulmonar)	Dosis inhalada	Dosis administrada	Dosis exhalada/pérdidas
1 (sin aire)	100	54,6	8,1	0,9	3,6	5,2	8,8	17,8	27,6
2 (bloqueado)	133	86,2	5,3	0,8	0,5	2,3	2,9	8,9	4,9
3 (2 L/min)	130	20,7	4,6	1,8	4,6	8,6	13,1	19,5	59,8

Estos datos muestran que la dosis inhalada y la dosis depositada en el filtro de fibra de vidrio / el tracto respiratorio inferior (dosis "pulmonar") es mayor cuando está presente el suministro de aire. También, la dosis depositada en los componentes del dispositivo se reduce significativamente por el suministro de aire adicional.

Tabla A-1: Secuencias de aminoácidos de dominios variables únicos de inmunoglobulina anti-VSRh (con las secuencias FR y CDR indicadas)

Nanocuerpo	SEQ ID	FR1	SEQ ID	CDR 1	SEQ ID	FR2	SEQ ID	CDR 2	SEQ ID	FR3	SEQ ID	CDR 3	SEQ ID	FR4	SEQ ID
NC41	1	EVQLVESGGGLVQAGG SLISCAASGGSL	35	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	51	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	62
NC41 E1D	2	DVQLVESGGGLVQAGG SLISCAASGGSL	36	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	51	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	62
NC41v01	3	EVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGGSL	37	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	52	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v02	4	EVQLLESGGGLVQPGG SLRISCAASGGSL	38	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	53	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v03	5	EVQLLESGGGLVQPGG SLRISCAASGGSL	38	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYCGA	54	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v03 E1D	6	DVQLLESGGGLVQPGG SLRISCAASGGSL	39	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYCGA	54	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v04	7	EVQLLESGGGLVQPGG SLISCAASGGSL	40	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYCGA	55	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v05	8	EVQLLESGGGLVQPGG SLISCAASGGSL	40	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	53	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v06	9	EVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGGSL	37	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	50	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYCGA	56	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v06 E1D	10	DVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGGSL	41	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	50	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYCGA	56	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v07	11	EVQLLESGGGLVQPGG SLISCAASGGSL	40	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	57	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v08	12	EVQLLESGGGLVQPGG SLISCAASGGSL	40	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYCGA	56	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v09	13	EVQLLESGGGLVQPGG SLISCAASGGSL	40	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYCGA	55	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v10	14	EVQLLESGGGLVQPGG SLISCAASGGSL	40	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	51	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v11	15	EVQLLESGGGLVQAGG SLISCAASGGSL	42	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	51	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v12	16	EVQLLESGGGLVQPGG SLISCAASGGSL	40	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	51	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v13	17	EVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGGSL	37	NYVLG	46	WERQAPG KREFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	58	GTEINPGAYI YDMSYD	61	WGQGTILVTVSS	63

Tabla A-1: Continuación

Manoocuerpo®	SEQ ID	FR1	SEQ ID	CDR 1	SEQ ID	FR2	SEQ ID	CDR 2	SEQ ID	FR3	SEQ ID	CDR 3	SEQ ID	FR4	SEQ ID
NC41v14	18	EVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	37	NYVLG	45	WFRQAPG KGRFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPEDTAVYCGA	53	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v15	19	EVQLLESGGGLVQAGG SIRLSCAASGGSL	43	NYVLG	46	WFRQAPG KGRFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPEDTAVYCGA	52	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v17	20	EVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	37	NYVLG	46	WFRQAPG KGRFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPEDTAVYCGA	54	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v17 E1D	21	DVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	41	NYVLG	46	WFRQAPG KGRFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPEDTAVYCGA	54	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v18	22	EVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	37	NYVLG	46	WFRQAPG KGRFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	50	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPEDTAVYCGA	54	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v18 E1D	23	DVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	41	NYVLG	46	WFRQAPG KGRFVA	48	AINWRGDITI GPPNVEG	50	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPEDTAVYCGA	54	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v19	24	EVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	44	NYVLG	46	WFRQAPG KERFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	51	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v20	25	EVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	44	NYVLG	46	WFRQAPG KERFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	59	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v21	26	EVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	44	NYVLG	46	WFRQAPG KERFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPEDTAVYCGA	58	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v21 E1D	27	DVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	45	NYVLG	46	WFRQAPG KERFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPEDTAVYCGA	58	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v22	28	EVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	44	NYVLG	46	WFRQAPG KERFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPEDTAVYCGA	60	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v22 E1D	29	DVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	45	NYVLG	46	WFRQAPG KERFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPEDTAVYCGA	60	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGQGTILVTVSS	63
NC41v23	30	EVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	44	NYVLG	46	WFRQAPG KERFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	51	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGRGTILVTVSS	64
NC41v24	31	EVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	44	NYVLG	46	WFRQAPG KERFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPDDTAVYCGA	59	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGRGTILVTVSS	64
NC41v25	32	EVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	44	NYVLG	46	WFRQAPG KERFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPEDTAVYCGA	58	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGRGTILVTVSS	64
NC41v26	33	EVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	44	NYVLG	46	WFRQAPG KERFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPEDTAVYCGA	60	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGRGTILVTVSS	64
NC41v26 E1D	34	DVQLLESGGGLVQPGG SIRLSCAASGGSL	45	NYVLG	46	WFRQAPG KERFVA	47	AINWRGDITI GPPNVEG	49	RFTISRDNKNTLYLQ MNSLAPEDTAVYCGA	60	GTPLNPGAYI YDWSYDY	61	WGRGTILVTVSS	64

Tabla A-2: Secuencias de aminoácidos de dominios variables únicos de inmunoglobulina anti-VSRh

Nanocuerpo®	SEQ ID NO:	Secuencia
NC41	1	EVQLVESGGGLVQAGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTQVTVSS
NC41 E1D	2	DVQLVESGGGLVQAGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTQVTVSS
NC41v01	3	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v02	4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v03	5	EVQLLESGGGLVQPGGSLRI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v03 E1D	6	DVQLLESGGGLVQPGGSLRI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAA INWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGT PLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v04	7	EVQLLESGGGLVQPGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v05	8	EVQLLESGGGLVQPGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v06	9	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v06 E1D	10	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTP LNPAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v07	11	EVQLLESGGGLVQPGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v08	12	EVQLLESGGGLVQPGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v09	13	EVQLLESGGGLVQPGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v10	14	EVQLLESGGGLVQPGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v11	15	EVQLLESGGGLVQAGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v12	16	EVQLLESGGGLVQPGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS
NC41v13	17	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVA AINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGT LVTVSS

Tabla A-2: Continuación

Nanocuerpo®	SEQ ID NO:	Secuencia
NC41v14	18	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK GREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNSKNTLYLQMN SLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVSS
NC41v15	19	EVQLLES GGGLVQAGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK GREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNAKNTLYLQMN SLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVSS
NC41v17	20	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK GREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVSS
NC41v17 E1D	21	DVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK GREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVSS
NC41v18	22	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK GREFVA AINWRDDI TIGPPNVEGRFTI SRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVSS
NC41v18 E1D	23	DVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK GREFVAA INWRDDI TIGPPNVEGRFTI SRDNSKNTLYLQMN SLRPEDTAVYYCGAGT PLNPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVSS
NC41v19	24	EVQLVES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK KREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNAKNTGYLQMN SLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVSS
NC41v20	25	EVQLVES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK KREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNAKNTGYLQMN SLRPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVSS
NC41v21	26	EVQLVES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK KREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNAKNTGYLQMN SLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVSS
NC41v21 E1D	27	DVQLVES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK KREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNAKNTGYLQMN SLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVSS
NC41v22	28	EVQLVES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK KREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNAKNTGYLQMN SLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVSS
NC41v22 E1D	29	DVQLVES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK KREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNAKNTGYLQMN SLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVSS
NC41v23	30	EVQLVES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK KREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNAKNTGYLQMN SLAPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLVTVSS
NC41v24	31	EVQLVES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK KREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNAKNTGYLQMN SLRPDDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLVTVSS
NC41v25	32	EVQLVES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK KREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNAKNTGYLQMN SLAPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLVTVSS
NC41v26	33	EVQLVES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK KREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNAKNTGYLQMN SLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLVTVSS
NC41v26 E1D	34	DVQLVES GGGLVQPGGSLRLS CAASGGSLSNYVLGWFRQAPGK KREFVA AINWRGDI TIGPPNVEGRFTI SRDNAKNTGYLQMN SLRPEDTAVYYCGA GTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLVTVSS

Tabla A-3: Secuencias de aminoácidos de polipéptidos preferidos de la invención

Nanocuerpo®	SEQ ID NO:	Secuencia
RSV407	65	EVQLVESGGGLVQAGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSS
RSV408	66	EVQLVESGGGLVQAGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSSAAAEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSS AAAEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFV AAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAG TPLNPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSS
RSV409	67	EVQLVESGGGLVQAGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSL SISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFT ISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGRGT QVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGW FRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLA PDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSS
RSV410	68	EVQLVESGGGLVQAGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSL SISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFT ISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGRGT QVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGSLSNYVLGW FRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLA PDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSS
RSV411	69	EVQLVESGGGLVQAGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLISCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRRLSCAA SGLTLDYYALGWFRQAPGKEREGVSCISSSDHSTTYTDSVKGRFTISWDNA KNTLYLQMNSLKPAGDTAVYYCAADPALGCYSGSYYPYDYWGQGTQVTVSS
RSV413	70	EVQLVESGGGLVQAGGSLSI SCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLRRLSCAASGLTLDYYALGWFRQAPGKEREGVSCISSSDHSTTYTDS VKGRFTISWDNAKNTLYLQMNSLKPAGDTAVYYCAADPALGCYSGSYYPYD YWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSS

Tabla A-3: Continuación

RSV434	71	DVQLVESGGGLVQAGGSLISCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLISCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGRGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLISCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNA KNTGYLQMNSLAPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGRGTQVTVSS
RSV414 V03	72	EVQLLESAGGGLVQPGGSLRISCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESAGGGLV QPGGSLRISCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESAGGGLVQPGGSLRISCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSS
RSV443 V3D	73	DVQLLESAGGGLVQPGGSLRISCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESAGGGLV QPGGSLRISCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESAGGGLVQPGGSLRISCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSS
RSV426 V06	74	EVQLLESAGGGLVQPGGSLRLSCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESAGGGLV QPGGSLRLSCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRDDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESAGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSS
RSV444 V6D	75	DVQLLESAGGGLVQPGGSLRLSCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESAGGGLV QPGGSLRLSCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRDDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESAGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSS
RSV442 V17	76	EVQLLESAGGGLVQPGGSLRLSCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESAGGGLV QPGGSLRLSCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESAGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSS



Tabla A-3: Continuación

RSV435 V17D	77	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKGREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTLYLQMNLSRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSS
RSV427 V18	78	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGREFVAAI NWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGREFVAAINWRDDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKGREFVAAINWRDDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTLYLQMNLSRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSS
RSV445 V18D	79	DVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGREFVAAI NWRDDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKGREFVAAINWRDDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKGREFVAAINWRDDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTLYLQMNLSRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSS
RSV436 V20	80	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNLSRPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNLSRPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN
RSV437 V20D	81	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNLSRPDDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNLSRPDDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN
RSV438 V22	82	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNLSRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNLSRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYD YWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDN KNTGYLQMNLSRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIIDWSYDYWGQGLVTVSS

Tabla A-3: Continuación

<p>RSV439 V26</p>	<p>83</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIYDWSYDYWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYD YWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNA KNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLVTVSS</p>
<p>RSV440 V26D</p>	<p>84</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIYDWSYDYWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYD YWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNA KNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGRGTLVTVSS</p>
<p>RSV441 V22D</p>	<p>85</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAI NWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPL NPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPN VEGRFTISRDNKNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYD YWGQGLVTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGGSLSNYVLGWFRQAPGKEREFVAAINWRGDITIGPPNVEGRFTISRDNA KNTGYLQMNSLRPEDTAVYYCGAGTPLNPGAYIYDWSYDYWGQGLVTVTVSS</p>

Tabla A-4: Secuencias de aminoácidos de conectores

Conector	SEQ ID NO:	Secuencias
5GS	86	GGGGS
7GS	87	SGGSGGS
GS8	88	GGGSGGGS
9GS	89	GGGSGGGS
10GS	90	GGGSGGGGS
15GS	91	GGGSGGGGSGGGGS
18GS	92	GGGSGGGGSGGGGGGS
20GS	93	GGGSGGGGSGGGGSGGGGS
25GS	94	GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
30GS	95	GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
35GS	96	GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
Bisagra G1	97	EPKSCDKTHTCPPCP
9GS - bisagra G1	98	GGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP
Región bisagra larga superior de llama	99	EPKTPKPQPAAA
Bisagra G3	100	ELKTPKLDTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP
Ala	101	AAA

LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> Ablynx NV  
 Ablynx NV  
 <120> Tratamiento de la infección por VSR  
 <130> P8373PC00/22580.101  
 10 <150> US 62/062,469  
 <151> 10-10-2014  
 <150> EP 14193094.1  
 <151> 13-11-2014  
 15 <150> US 62/074,842  
 <151> 04-11-2014  
 <150> US 62/067,096  
 20 <151> 22-10-2014  
 <160> 101  
 <170> PatentIn versión 3.5  
 25 <210> 1  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo  
 35 <400> 1  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60  
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110  
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125  
 40 <210> 2

<211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Secuencia de nanocuerpo

<400> 2

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

10 Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 3  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo

20 <400> 3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 4  
 <211> 126  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo

10 <400> 4

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

15 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 5  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 5

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
100 105 110

5 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 6

<211> 126

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

15 <400> 6

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 7  
 <211> 126  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo

10 <400> 7

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

15 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 8  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>



<223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 8

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
100 105 110

5 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 9

<211> 126

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

15 <400> 9

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 10  
 <211> 126  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 10

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 11  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 11

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
100 105 110

5 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 12

<211> 126

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

15 <400> 12

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

ES 2 732 837 T3

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 13  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo

10

<400> 13

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

15

<210> 14  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 14

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
100 105 110

5 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 15

<211> 126

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

15 <400> 15

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 16  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo

10

<400> 16

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

15

<210> 17  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 17

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
100 105 110

5 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 18

<211> 126

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

15 <400> 18

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 19

<211> 126

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 19

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

15 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 20

<211> 126

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>



<223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 20

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
100 105 110

5 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 21

<211> 126

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

15 <400> 21

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 22  
 <211> 126  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo

10 <400> 22

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

15 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 23  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 23

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
100 105 110

5 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 24

<211> 126

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

15 <400> 24

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 25  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo

10

<400> 25

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

15

<210> 26  
 <211> 126  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
100 105 110

5 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 27

<211> 126

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

15 <400> 27

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 28

<211> 126

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 28

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

15 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 29

<211> 126

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 29

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
100 105 110

5 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 30

<211> 126

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

15 <400> 30

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 31

<211> 126

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 31

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

15 Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 32

<211> 126

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>



<223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 32

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
100 105 110

5 Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 33

<211> 126

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

15 <400> 33

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

ES 2 732 837 T3

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 34

<211> 126

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 34

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

15 Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 35

<211> 30

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de entramado

<400> 35

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

5 Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser  
20 25 30

<210> 36

<211> 30

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de entramado

15 <400> 36

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser  
20 25 30

<210> 37

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Secuencia de entramado

<400> 37

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser  
20 25 30

30 <210> 38

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Secuencia de entramado

<400> 38

40 <210> 39

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser  
20 25 30

<210> 39

<211> 30

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de entramado

<400> 39

5 Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser  
 20 25 30

<210> 40  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de entramado

15 <400> 40

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser  
 20 25 30

20 <210> 41  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Secuencia de entramado

<400> 41

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser  
 20 25 30

<210> 42  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de entramado

40 <400> 42

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser  
 20 25 30

45 <210> 43  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de entramado

5 <400> 43

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser  
 20 25 30

<210> 44  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de entramado

15 <400> 44

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser  
 20 25 30

20 <210> 45  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de entramado

25 <400> 45

30 Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser  
 20 25 30

<210> 46  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de CDR

40 <400> 46

Asn Tyr Val Leu Gly  
 1 5

45 <210> 47  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Secuencia de entramado  
 <400> 47

5 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala  
 1 5 10

<210> 48  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de entramado

15 <400> 48

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala  
 1 5 10

20 <210> 49  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 25 <223> Secuencia de CDR

<400> 49

Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu  
 1 5 10 15

30 Gly

<210> 50  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Secuencia de CDR

<400> 50

40 Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu  
 1 5 10 15

45 Gly

<210> 51  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 50 <223> Secuencia de entramado

<400> 51

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln  
 1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala  
 20 25 30

5 <210> 52  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Secuencia de entramado

<400> 52

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln  
 1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala  
 20 25 30

15 <210> 53  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Secuencia de entramado

<400> 53

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln  
 1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala  
 20 25 30

25 <210> 54  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Secuencia de entramado

<400> 54

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln  
 1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala  
 20 25 30

35 <210> 55  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Secuencia de entramado

<400> 55

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln  
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala  
20 25 30

5 <210> 56  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Secuencia de entramado

<400> 56

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln  
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala  
20 25 30

15 <210> 57  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Secuencia de entramado

<400> 57

25 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln  
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala  
20 25 30

30 <210> 58  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Secuencia de entramado

<400> 58

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln  
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala  
20 25 30

40 <210> 59  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Secuencia de entramado



<400> 59

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln  
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala  
20 25 30

5 <210> 60  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Secuencia de entramado

<400> 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln  
1 5 10 15

15 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala  
20 25 30

<210> 61  
<211> 17  
<212> PRT  
20 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia de CDR

25 <400> 61

Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp  
1 5 10 15

Tyr

30 <210> 62  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Secuencia de entramado

<400> 62

Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
1 5 10

40 <210> 63  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Secuencia de entramado

<400> 63

50

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10  
 <210> 64  
 <211> 11  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Secuencia de entramado  
 10 <400> 64  
 Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10  
 15 <210> 65  
 <211> 408  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20 <220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo  
 <400> 65  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60  
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110  
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 130 135 140  
 25 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser



<223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 66

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala  
 115 120 125

Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly  
 130 135 140

Gly Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn  
 145 150 155 160

Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe  
 165 170 175

Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn  
 180 185 190

5 Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly

	195		200		205														
	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr			
	210						215					220							
	Cys	Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Trp			
	225					230					235					240			
	Ser	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala			
					245					250					255				
	Ala	Ala	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala			
				260					265						270				
	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser			
			275					280						285					
	Asn	Tyr	Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu			
	290						295					300							
	Phe	Val	Ala	Ala	Ile	Asn	Trp	Arg	Gly	Asp	Ile	Thr	Ile	Gly	Pro	Pro			
	305					310					315					320			
	Asn	Val	Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr			
					325					330					335				
	Gly	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr			
				340					345						350				
	Tyr	Cys	Gly	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu	Asn	Pro	Gly	Ala	Tyr	Ile	Tyr	Asp			
			355					360						365					
	Trp	Ser	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
	370						375					380							
	<210>	67																	
	<211>	396																	
5	<212>	PRT																	
	<213>	Secuencia artificial																	
	<220>																		
	<223>	Secuencia de Nanocuerpo																	
10	<400>	67																	
	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly			
	1				5					10					15				
	Ser	Leu	Ser	Ile	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr			
				20					25						30				

ES 2 732 837 T3

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly  
 130 135 140

Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser  
 145 150 155 160

Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro  
 165 170 175

Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile  
 180 185 190

Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp  
 195 200 205

Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp  
 210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly  
 225 230 235 240

Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln  
 245 250 255

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val  
 260 265 270

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu

275 280 285

Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu  
 290 295 300

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala  
 305 310 315 320

Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly  
 325 330 335

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln  
 340 345 350

Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala  
 355 360 365

Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp  
 370 375 380

Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 385 390 395

<210> 68  
 <211> 418  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo  
 10 <400> 68

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

ES 2 732 837 T3

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 130 135 140

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala  
 145 150 155 160

Gly Gly Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser  
 165 170 175

Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu  
 180 185 190

Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro  
 195 200 205

Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr  
 210 215 220

Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr  
 225 230 235 240

Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp  
 245 250 255

Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 275 280 285

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val  
 290 295 300

Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser  
 305 310 315 320

Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu  
 325 330 335

Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly



340 345 350

Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys  
 355 360 365

Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala  
 370 375 380

Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile  
 385 390 395 400

Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val  
 405 410 415

Ser Ser

<210> 69

<211> 408

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

10

<400> 69

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125

ES 2 732 837 T3

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 130 135 140

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser  
 145 150 155 160

Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
 165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
 180 185 190

Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
 195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met  
 210 215 220

Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
 225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
 245 250 255

Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu  
 275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys  
 290 295 300

Ala Ala Ser Gly Leu Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Leu Gly Trp Phe Arg  
 305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser Cys Ile Ser Ser Ser  
 325 330 335

Asp His Ser Thr Thr Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile  
 340 345 350

Ser Trp Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
 355 360 365

Lys Pro Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Pro Ala Leu  
 370 375 380

Gly Cys Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Arg Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
 385 390 395 400

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 405

<210> 70  
 <211> 408  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 70

10

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1                   5                                   10                                   15

Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
                  20                                   25                                   30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
                  35                                   40                                   45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
                  50                                   55                                   60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65                                   70                                   75

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                  85                                   90                                   95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
                  100                                   105                                   110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
                  115                                   120                                   125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
                  130                                   135                                   140

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 145                                   150                                   155                                   160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Leu Gly  
                  165                                   170                                   175

ES 2 732 837 T3

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser Cys Ile  
180 185 190

Ser Ser Ser Asp His Ser Thr Thr Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg  
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Trp Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
210 215 220

Asn Ser Leu Lys Pro Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp  
225 230 235 240

Pro Ala Leu Gly Cys Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Arg Tyr Asp Tyr  
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu  
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Ile Ser Cys  
290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
325 330 335

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
355 360 365

Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg  
385 390 395 400

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
405

<210> 71

<211> 408

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

10

<400> 71

ES 2 732 837 T3

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60  
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110  
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 130 135 140  
 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser  
 145 150 155 160  
 Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
 165 170 175  
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
 180 185 190  
 Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
 195 200 205  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met  
 210 215 220

Asn Ser Leu Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
245 250 255

Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu  
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Ile Ser Cys  
290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
325 330 335

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
355 360 365

Ala Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg  
385 390 395 400

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
405

<210> 72  
<211> 408  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 72

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

ES 2 732 837 T3

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 130 135 140

Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 145 150 155 160

Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
 165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
 180 185 190

Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
 195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 210 215 220

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
 225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
 245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 260 265 270

ES 2 732 837 T3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu  
 275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Ile Ser Cys  
 290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
 305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
 325 330 335

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
 340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
 355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
 370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
 385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 405

<210> 73

<211> 408

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

10

<400> 73

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60



ES 2 732 837 T3

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110  
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 130 135 140  
 Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 145 150 155 160  
 Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
 165 170 175  
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
 180 185 190  
 Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
 195 200 205  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 210 215 220  
 Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
 225 230 235 240  
 Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
 245 250 255  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 260 265 270  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu  
 275 280 285  
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Ile Ser Cys  
 290 295 300  
 Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
 305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
 325 330 335

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
 340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
 355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
 370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
 385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 405

<210> 74

<211> 408

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 74

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

ES 2 732 837 T3

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 130 135 140  
 Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 145 150 155 160  
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
 165 170 175  
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
 180 185 190  
 Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
 195 200 205  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 210 215 220  
 Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
 225 230 235 240  
 Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
 245 250 255  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 260 265 270  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu  
 275 280 285  
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys  
 290 295 300  
 Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
 305 310 315 320  
 Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
 325 330 335  
 Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
 340 345 350  
 Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
 355 360 365  
 Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
 370 375 380  
 Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
 385 390 395 400  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 405

<210> 75  
 <211> 408  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo

10 <400> 75

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 130 135 140

Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 145 150 155 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
 165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
 180 185 190

Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
 195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 210 215 220

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
 225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
 245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu  
 275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys  
 290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
 305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
 325 330 335

Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
 340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
 355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
 370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
 385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 405

<210> 76  
 <211> 408  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo

10 <400> 76

ES 2 732 837 T3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60  
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110  
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 130 135 140  
 Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 145 150 155 160  
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
 165 170 175  
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
 180 185 190  
 Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
 195 200 205

ES 2 732 837 T3

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 210 215 220

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
 225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
 245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu  
 275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys  
 290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
 305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
 325 330 335

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
 340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
 355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
 370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
 385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 405

<210> 77

<211> 408

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

10

<400> 77

ES 2 732 837 T3

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60  
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110  
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 130 135 140  
 Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 145 150 155 160  
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
 165 170 175  
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
 180 185 190  
 Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
 195 200 205  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 210 215 220  
 Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
 225 230 235 240  
 Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
 245 250 255



Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu  
 275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys  
 290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
 305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
 325 330 335

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
 340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
 355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
 370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
 385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 405

<210> 78

<211> 408

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

10

<400> 78

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

ES 2 732 837 T3

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
130 135 140

Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
145 150 155 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
180 185 190

Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
210 215 220

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu  
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys  
290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
325 330 335

Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
405

<210> 79  
<211> 408  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 79

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

ES 2 732 837 T3

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 130 135 140

Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 145 150 155 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
 165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
 180 185 190

Asn Trp Arg Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
 195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 210 215 220

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
 225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
 245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu  
 275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys  
 290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
 305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
 325 330 335

Asp Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
 340 345 350

ES 2 732 837 T3

Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
 355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
 370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
 385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 405

<210> 80  
 <211> 408  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo

10

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 130 135 140

ES 2 732 837 T3

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 145 150 155 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
 165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
 180 185 190

Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
 195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met  
 210 215 220

Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
 225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
 245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu  
 275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys  
 290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
 305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
 325 330 335

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
 340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
 355 360 365

Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
 370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
 385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 405

5 <210> 81  
 <211> 408  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

<400> 81

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 130 135 140

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 145 150 155 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
 165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
 180 185 190

5

ES 2 732 837 T3

Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met  
210 215 220

Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu  
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys  
290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
325 330 335

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
355 360 365

Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
405

<210> 82

<211> 408

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

10

<400> 82



ES 2 732 837 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60  
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110  
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 130 135 140  
 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 145 150 155 160  
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
 165 170 175  
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
 180 185 190  
 Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
 195 200 205  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met  
 210 215 220  
 Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
 225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
 245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu  
 275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys  
 290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
 305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
 325 330 335

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
 340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
 355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
 370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
 385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 405

<210> 83  
 <211> 408  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de Nanocuerpo

10 <400> 83

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

ES 2 732 837 T3

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
130 135 140

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
145 150 155 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
180 185 190

Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met  
210 215 220

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
245 250 255

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu  
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys  
 290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
 305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
 325 330 335

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
 340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
 355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
 370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg  
 385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 405

<210> 84

<211> 408

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

10

<400> 84

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

ES 2 732 837 T3

85

90

95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
130 135 140

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
145 150 155 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
180 185 190

Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met  
210 215 220

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
245 250 255

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu  
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys  
290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
325 330 335

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
 340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
 355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
 370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Arg  
 385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 405

<210> 85

<211> 408

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de Nanocuerpo

10

<400> 85

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Val Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val  
 50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser  
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

ES 2 732 837 T3

130 135 140

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 145 150 155 160

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly  
 165 170 175

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile  
 180 185 190

Asn Trp Arg Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg  
 195 200 205

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met  
 210 215 220

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly  
 225 230 235 240

Thr Pro Leu Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr  
 245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu  
 275 280 285

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys  
 290 295 300

Ala Ala Ser Gly Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Val Leu Gly Trp Phe Arg  
 305 310 315 320

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Asn Trp Arg  
 325 330 335

Gly Asp Ile Thr Ile Gly Pro Pro Asn Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile  
 340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
 355 360 365

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala Gly Thr Pro Leu  
 370 375 380

Asn Pro Gly Ala Tyr Ile Tyr Asp Trp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln  
 385 390 395 400

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 405

5 <210> 86  
 <211> 5

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 5 <223> Secuencia de conector  
  
 <400> 86  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5  
 10  
 <210> 87  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Secuencia de conector  
  
 <400> 87  
 20  
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
 1 5  
  
 <210> 88  
 <211> 9  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia de conector  
 30  
 <400> 88  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 1 5  
 35  
 <210> 89  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Secuencia de conector  
  
 <400> 89  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 45 1 5  
  
 <210> 90  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 50 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia de conector  
  
 <400> 90  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10  
 60  
 <210> 91  
 <211> 15



<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 5 <223> Secuencia de conector  
  
 <400> 91  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10 15  
  
 10 <210> 92  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 15 <220>  
 <223> Secuencia de conector  
  
 <400> 92  
  
 20 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly  
 1 5 10 15  
  
 Gly Ser  
  
 <210> 93  
 <211> 20  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia de conector  
  
 30 <400> 93  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15  
  
 Gly Gly Gly Ser  
 20  
  
 35 <210> 94  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 40 <220>  
 <223> Secuencia de conector  
  
 <400> 94  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15  
  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 20 25  
  
 45 <210> 95  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 50 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de conector

<400> 95

5 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 20 25 30

<210> 96  
 <211> 35  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de conector

15 <400> 96

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 20 25 30

Gly Gly Ser  
 35

20 <210> 97  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Secuencia de conector

<400> 97

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 30 1 5 10 15

<210> 98  
 <211> 24  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Secuencia de conector

40 <400> 98

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
 1 5 10 15

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 20

45 <210> 99  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de conector

5 <400> 99  
 Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Ala Ala Ala  
 1 5 10

<210> 100  
 <211> 62  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de conector

15 <400> 100  
 Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys  
 1 5 10 15  
 Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro  
 20 25 30  
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu  
 35 40 45  
 Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro  
 20 50 55 60

<210> 101  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 25 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de conector

30 <400> 101  
 Ala Ala Ala  
 1

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de inhalación para administrar un aerosol nebulizado a un paciente pediátrico, que comprende:
- (a) un generador de aerosol con una malla vibratoria;
  - 5 (b) un reservorio para un líquido que se va a nebulizar, estando dicho reservorio en conexión fluida con la malla vibratoria;
  - (c) una abertura de entrada de gas conformada como un empalme de tubo;
  - (d) una máscara facial, que tiene
    - una carcasa,
    - 10 - una abertura de entrada de aerosol,
    - una superficie de contacto con el paciente, y
    - una válvula de exhalación de una vía o una válvula de inhalación/exhalación de dos vías en la carcasa que tiene una resistencia a la sobrepresión por exhalación seleccionada en el rango de 0,5 a 5 mbares; y
    - 15 (e) un canal de flujo que se extiende desde la abertura de entrada de gas a la abertura de entrada de aerosol de la máscara facial, canal de flujo que tiene
      - una abertura lateral a través de la cual el generador del aerosol está insertado al menos parcialmente en el canal de flujo,
      - una resistencia de flujo constante entre la abertura de entrada de gas y la abertura de entrada de aerosol de la máscara facial a una velocidad de flujo de 1 a 20 L/min,
      - 20 en donde el canal de flujo no presenta una abertura de entrada adicional para recibir un gas.
2. El dispositivo de inhalación de la reivindicación 1, en donde el canal de flujo aguas arriba de la abertura lateral se conforma de manera que se produce un flujo laminar cuando un gas se conduce a través del canal de flujo a una velocidad de flujo de 1 a 20 L/min, y/o en donde el canal de flujo se dimensiona y conforma para conseguir, en una posición inmediatamente aguas arriba de la abertura lateral, una velocidad de gas promedio de al menos 4 m/s a una velocidad de flujo de 2 L/min.
3. El dispositivo de inhalación de cualquier reivindicación precedente, en donde el generador del aerosol está orientado de manera que emite aerosol nebulizado en el canal de flujo a un ángulo de aprox. 90° respecto al eje longitudinal del canal de flujo, y en donde el dispositivo de inhalación comprende preferiblemente un interruptor para empezar y parar la operación del generador del aerosol, en donde la operación del generador del aerosol comprende la vibración continua de la malla vibratoria.
4. El dispositivo de inhalación de cualquier reivindicación precedente, en donde la máscara facial tiene un volumen interno nominal de no más de 90 mL, o de no más de 70 mL, o de no más de aproximadamente 50 mL; o en donde el volumen interno nominal es menor que el volumen corriente promedio del paciente.
5. El dispositivo de inhalación de cualquier reivindicación precedente, en donde la máscara facial tiene una válvula de inhalación y exhalación de dos vías que tiene una resistencia de no más de 3 mbares en cualquier dirección, y en donde el volumen interno nominal de la máscara facial no es mayor de aproximadamente 50 mL.
6. El dispositivo de inhalación de cualquier reivindicación precedente, en donde el volumen interior del canal de flujo entre la abertura lateral y la abertura de entrada de aerosol de la máscara facial no es mayor de 30 mL.
7. Un ensamblaje que comprende el dispositivo de inhalación de cualquier reivindicación precedente y una fuente de gas que proporciona un gas a una velocidad de flujo constante en el rango de 1 a 5 L/min, en donde la fuente de gas está conectada al dispositivo de inhalación de manera que el gas entra en el canal de flujo a través de la abertura de entrada de gas, y en donde el gas se selecciona de oxígeno, aire, aire enriquecido con oxígeno, una mezcla de oxígeno y nitrógeno, y una mezcla de helio y oxígeno.
8. Una combinación o kit que comprende (a) el dispositivo de inhalación de las reivindicaciones 1 a 6 o el ensamblaje de la reivindicación 7, y (b) una composición farmacéutica para uso por inhalación.

9. La combinación o kit de la reivindicación 8, en donde la composición farmacéutica comprende un agente activo seleccionado de antibióticos, agentes antivirales, broncodilatadores, anticolinérgicos, corticosteroides, disolución salina hipertónica, anticuerpos, fragmentos de anticuerpo, y dominios variables únicos de inmunoglobulina.
- 5 10. La combinación o kit de la reivindicación 9, en donde el agente activo es un agente anti-VSR, y en donde el agente anti-VSR es opcionalmente un polipéptido que comprende o que consiste esencialmente en uno o más dominios variables únicos de inmunoglobulina anti-VSR.
11. La combinación o kit de la reivindicación 10, en donde
- 10 (a) el dominio variable único de inmunoglobulina anti-VSR comprende una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46, una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 49-50, y una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61;
- (b) el dominio variable único de inmunoglobulina anti-VSR se selecciona de una de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1-34; y/o
- (c) el polipéptido se selecciona de una de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 65-85.
- 15 12. El dispositivo de inhalación de las reivindicaciones 1 a 6, el ensamblaje de la reivindicación 7, o el kit o combinación de las reivindicaciones 8 a 11 para uso en el tratamiento de un paciente que padece una enfermedad que afecta el sistema respiratorio.
13. El dispositivo de inhalación, ensamblaje, kit o combinación para el uso de la reivindicación 12, en donde la infección respiratoria es una infección por VSR, tal como una infección del tracto respiratorio inferior por VSR.
- 20 14. El dispositivo de inhalación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un limitador del flujo capaz de restringir el flujo de gas a través del canal de flujo a una velocidad de flujo constante en el rango de 1 a 5 L/min cuando se conecta la abertura de entrada de gas con una fuente de gas presurizada.
15. El dispositivo de inhalación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 14, que comprende
- una unidad de base, que comprende
- un controlador electrónico para controlar el generador del aerosol, y
- 25 - una parte aguas arriba del canal de flujo incluyendo la abertura de entrada de gas; y
- una unidad de canal de mezclado, que comprende
- una parte aguas abajo del canal de flujo incluyendo la abertura lateral, en donde la parte aguas abajo comprende un segmento donde el canal de flujo se ensancha en la dirección aguas abajo, estando dicho segmento posicionado aguas abajo de la abertura lateral.
- 30 16. La combinación o kit de las reivindicaciones 8 a 11, en donde el paciente no tiene más de 2 años de edad.
17. La combinación o kit de las reivindicaciones 10, 11 o 16, en donde la combinación o kit comprende instrucciones para administrar el agente anti-VSR a dosis diarias de aproximadamente 1 a 2 mg/kg de peso corporal.
18. La combinación o kit de cualquiera de las reivindicaciones 10, 11, 16, o 17, que comprende además un broncodilatador, preferiblemente
- 35 en donde el broncodilatador pertenece a la clase de beta2 miméticos, o
- en donde el broncodilatador pertenece a la clase de anticolinérgicos.

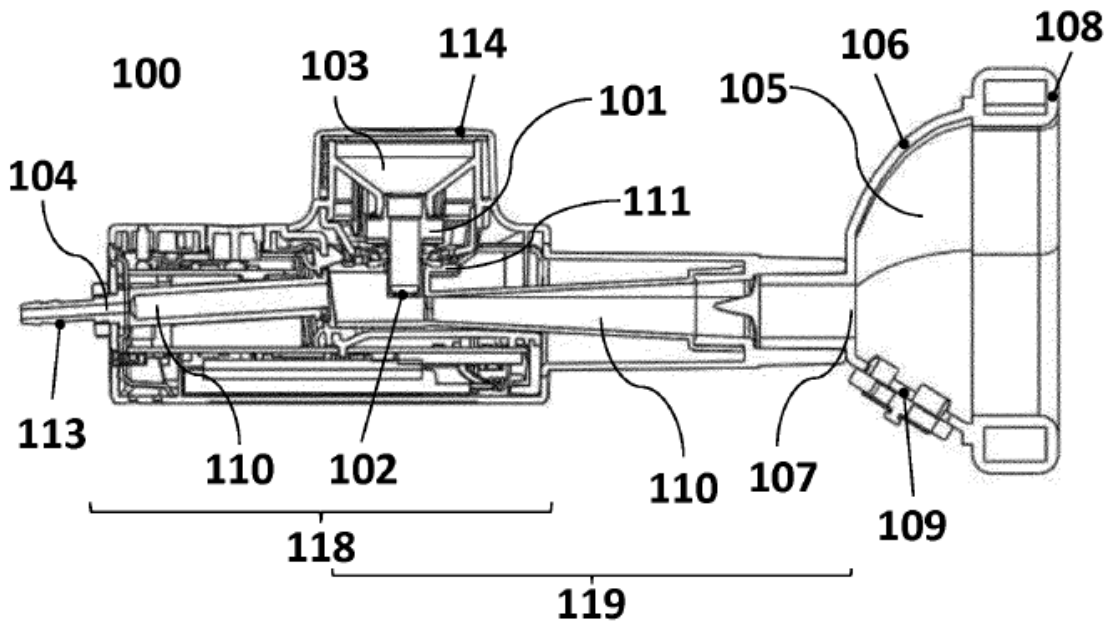


Fig. 1

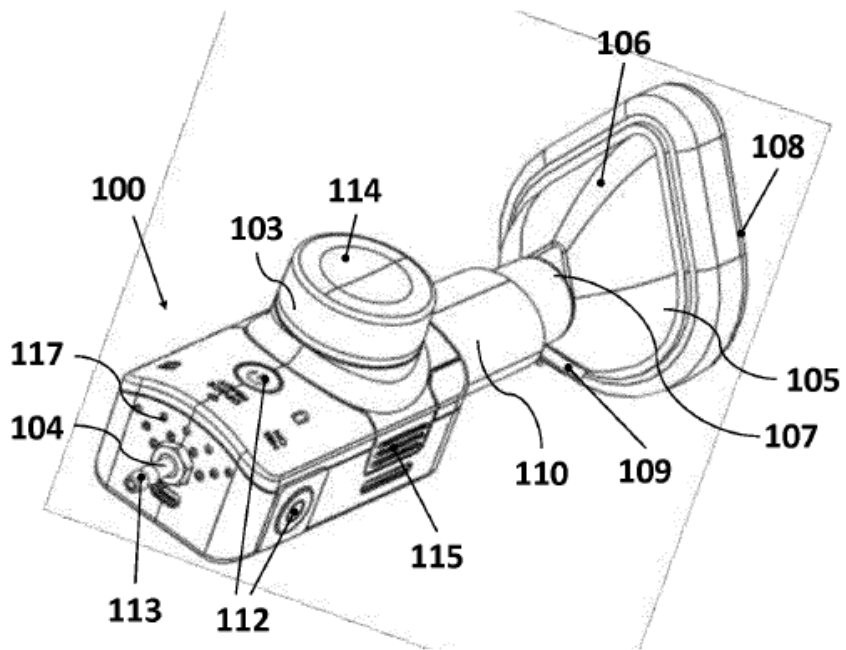


Fig. 2

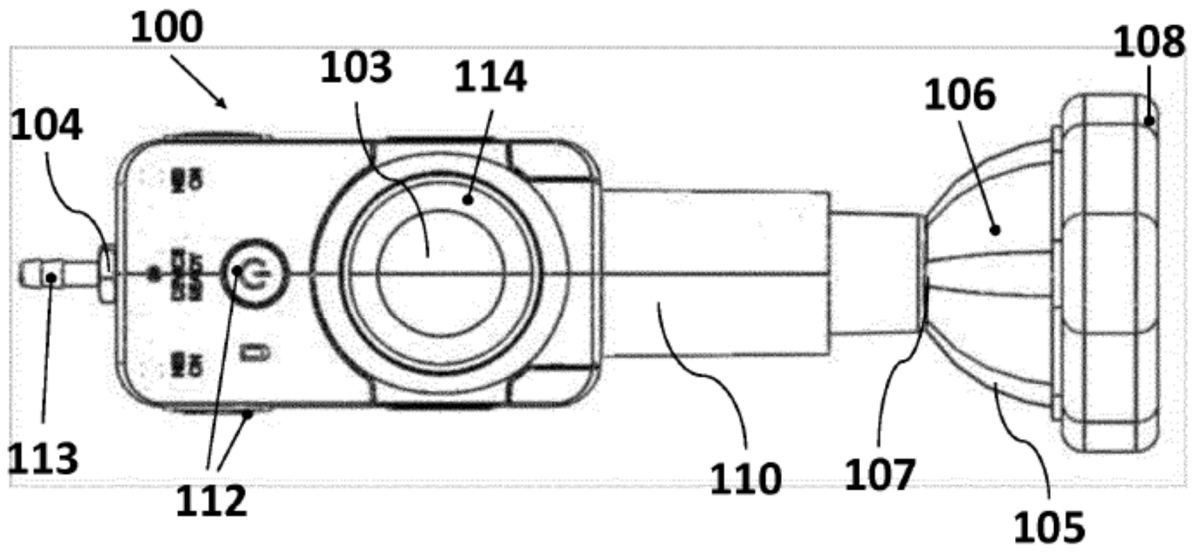


Fig. 3

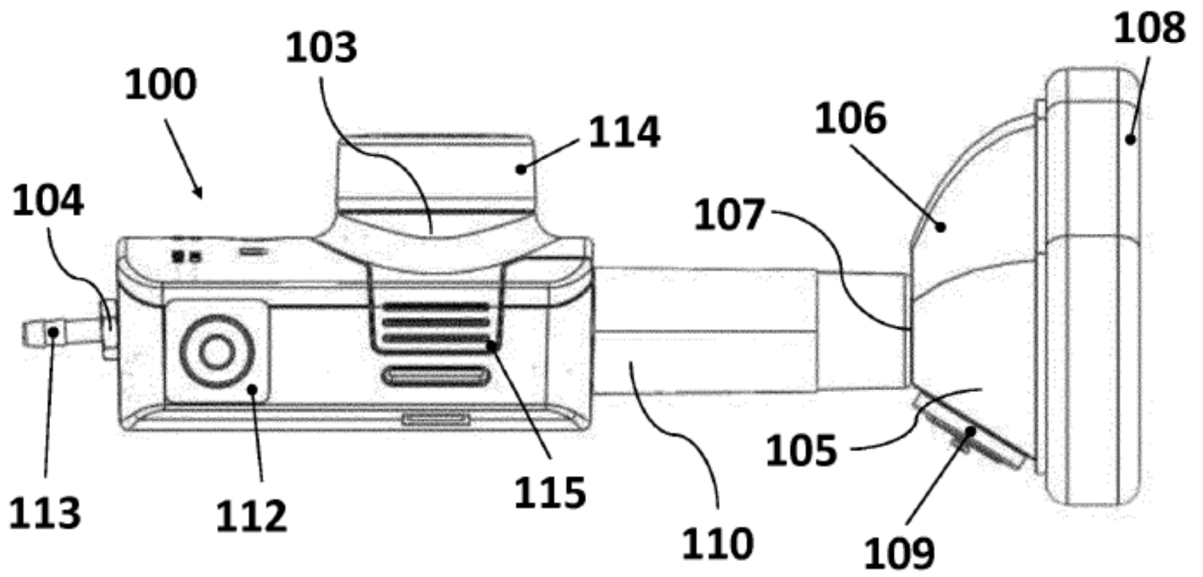


Fig. 4

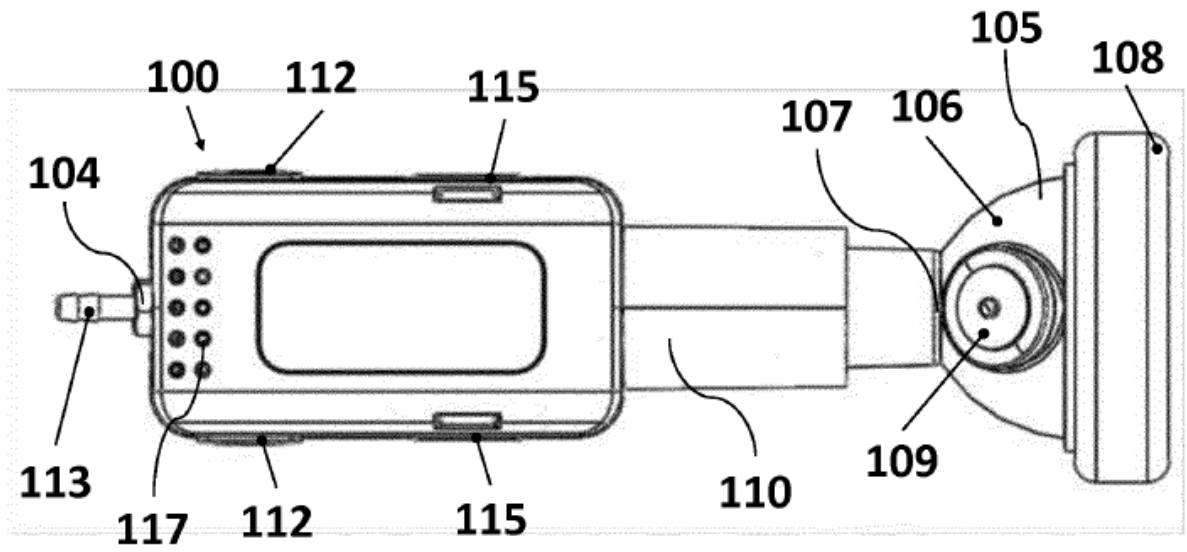


Fig. 5

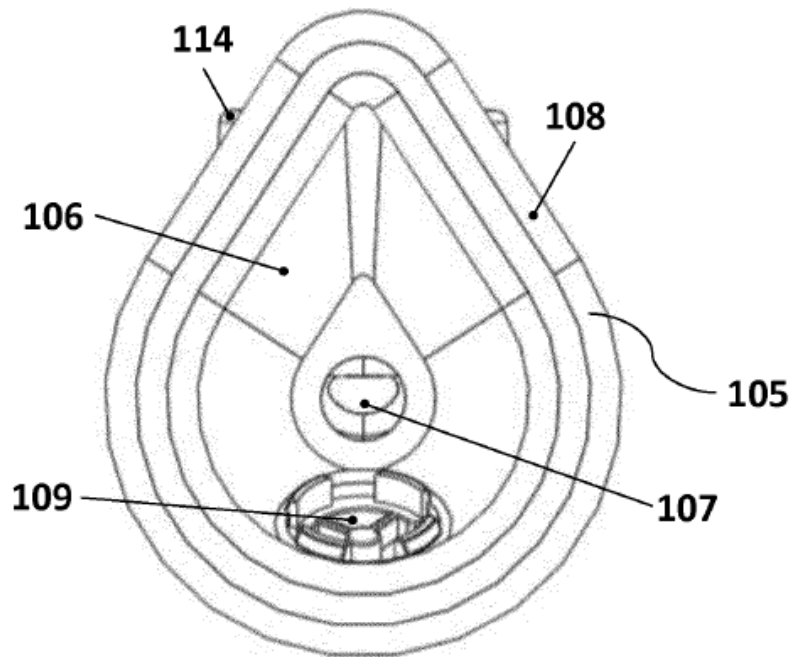


Fig. 6



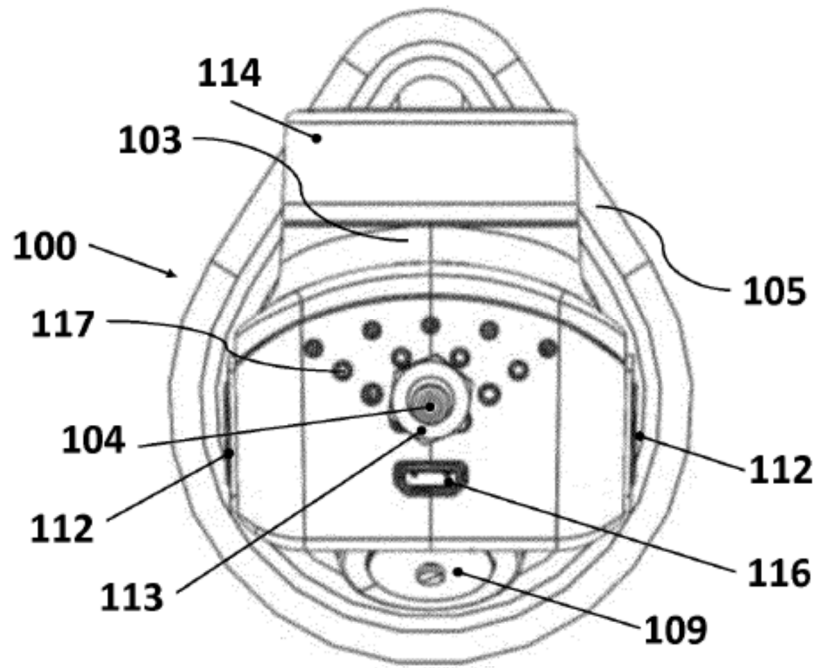


Fig. 7

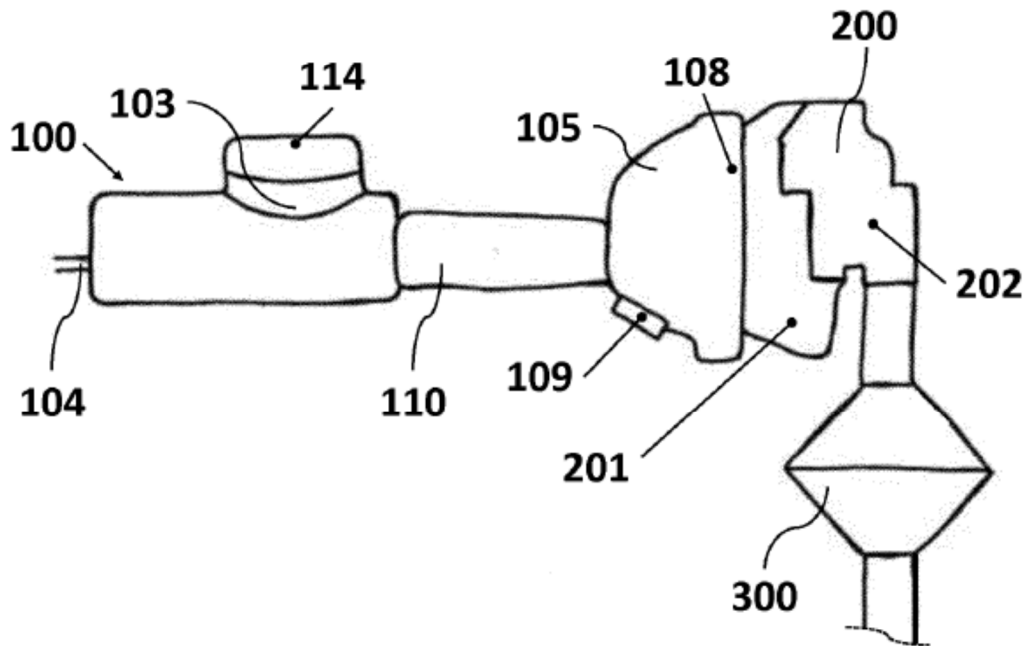


Fig. 8