

1

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

Señores

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá, D.C.

Superintendencia de Industria y Comercio



Radicado: 16146776

Folios: 13

Dependencia: Patente **Fecha:** 2017-01-27 14:00

Tipo aplicación: Documentos independientes

13
A.S

Re.: Expediente No. 16-146.776

Fase nacional de Solicitud

de Patente PCT

GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

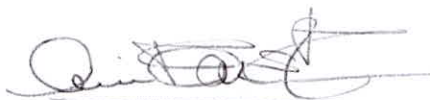
1. Acompaño una copia del poder conferido por la sociedad solicitante,
2. De conformidad con instrucciones recibidas de mi representada, adjunto un nuevo capítulo reivindicatorio debidamente corregido y revisado.
 - La reivindicación 1 ha sido limitada al brazo de unión de CD3 específico que cubre la característica de función y la característica estructural.
 - La reivindicación 2 es parte de la reivindicación 1 anteriormente presentada, y se ha restringido al brazo de unión de CD3 que define las características estructurales y funcionales.
 - La reivindicación 3 es parte de la reivindicación 1 anteriormente presentada, y se ha restringido al brazo de unión de CD3 que define las características estructurales y funcionales.
 - La nueva reivindicación 7 está limitada a las características de las anteriores reivindicaciones 7 y 8.
3. Se acompaña igualmente el comprobante de pago por concepto de reivindicaciones adicionales por valor de \$ 129.000.00, recibo No. _____.

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

7
2

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito ordenar la publicación de la solicitud.

De Ustedes Atentamente,



LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

9
3

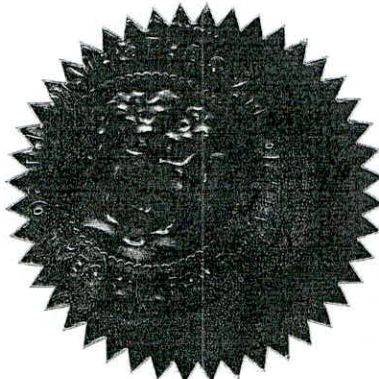
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
KATHLEEN A DONOVAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
COUNTY CLERK
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
COUNTY OF BERGEN

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 2ND DAY OF JULY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A296133
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN

COLOMBIA

PODER GENERAL

(1) GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.

domiciliado en (2) Chemin de la Combeta 5, CH-2300 La Chaux-De-Fonds-Suiza

nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

.....
con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12 en Bogotá, D.C., Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la Obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Diseños Industriales, de Nombres y Enseñas Comerciales, lo mismo que trasposos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre y domicilio, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir, y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales

Dado y firmado en (4)
Ciudad de Mahwah, País de Bergen
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América

Firma/Signature By:

Name: Sean E. Ryder, Esq.

Title: Director of Intellectual Property

Corporate Seal to be Affixed

Director de Propiedad Intelectual

POWER OF ATTORNEY

(1) GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.

domiciled in (2) Chemin de la Combeta 5, CH-2300 La Chaux-De-Fonds-Switzerland

hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe Castillo-Gibsone

.....
with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor in Bogotá, Colombia as our representatives with special ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Patents of Invention, registration of Trade or Service Marks, Industrial Designs, of Commercial Names and Ensigns, as well as assignments, extensions, renewals, changes of names and addresses, registration of licences of exploitation and licences of use referring to said actions who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights on invention and titles of invention that may be given to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquiescence or receipt, to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to intervene as plaintiff or defendant, with all necessary legal faculties. This power includes the faculties to receive, desist, compromise, transact, substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint judicial or extra-judicial attorneys.

Given and signed in (4)
City of Mahwah, County of Bergen
State of New Jersey, United States of America

Glenmark PHARMACEUTICALS S.A.

Chemin de la Combeta 5

CH-2300 La Chaux-de-Fonds

+41 (0)32 729 3550 - +41 (0)32 729 3560

STATE OF NEW JERSEY,
COUNTY OF BERGEN} SS.:

I, Kathleen A. Donovan, Clerk of the County of Bergen
(the same being an office of Record of the aforesaid County,
having by law a seal)

DO HEREBY CERTIFY, That, Jennifer E. Byrne
whose name is subscribed to the attached certificate of acknowledgement, proof or affidavit, was at the time of taking said
acknowledgement, proof or affidavit, a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn and residing in said State, and was, as such
NOTARY PUBLIC, an officer of said State duly authorized by the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify
the proof and acknowledgement of deeds for the conveyance of land, tenements or hereditaments, and other instruments in writing to be
recorded in said State, and that the said acknowledgement is duly executed and taken according to the laws of said State, and that I am
well acquainted with his/her handwriting and verily believe the signature to the attached certificate is his/her genuine signature.
And I do further certify that the impression of the seal of such NOTARY PUBLIC is not required by the laws of this State to be
filed in my office.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my official seal this

27th day of June A.D., 20 07
Kathleen A. Donovan Clerk
Deputy

DECLARACION NOTARIAL
(Individual)

A los 19 días del mes de Junio de 2007
compareció personalmente ante mí, Notario
Público el/la señor(a) Sean E. Ryder, Esq.

A quien(es) doy fé de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s)
del documento que precede, declarando ante mí
que otorga(n) el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

El Notario Público

(Sociedades)

El infrascrito Notario certifica: que la firma que
antecede y dice

SEAN E. RYDER, ESQ.
es auténtica; que el signatario desempeña el

cargo de

Director de Propiedad Intelectual

de **GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.**

que tiene facultad para otorgar este poder;

y que dicha compañía está domiciliada en

Chemin de la Combeta 5, CH-2300 La Chaux-
De-Fonds, Suiza

y actualmente existe y está organizada de

acuerdo a las leyes de Suiza

Todos los hechos anteriores le constan por

haber examinado los documentos respectivos y

de todo ello da fe..

Dado y firmado en Ciudad de Mahwah,
País de Bergen, Estado de New Jersey,
Estados Unidos de América

El Notario Público

(Con Apostilla)

NOTARIAL CERTIFICATE
(Individuals)

On this 19th day of June of 2007
personally appeared before me, a Notary Public,
Sean E. Ryder, Esq.

to me known, and known to me be the person(s)
described in and who executed the foregoing
document, and he(they) duly acknowledged to
me that he(they) executed same for the uses
and purposes therein expressed.

Notary Public

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies: that

The preceeding signature reading

Sean E. Ryder, Esq.
is authentic; that the signor at present fills the

post of

Director of Intellectual Property

of **GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.**

and that he/she is empowered to grant this
power;

and that said company is domiciled in

Chemin de la Combeta 5, CH-2300 La Chaux-
De-Fonds, Switzerland

and actually exists and is organized in

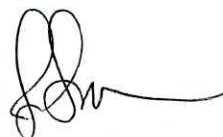
accordance with the laws of Switzerland

All the foregoing facts are known to the Notary

due to his/her having examined the respective

documents to which he/she, the Notary, attests.

Granted and signed in City of Mahwah
County of Bergen, State of New Jersey,
United States of America.



Notary Public

(With Apostille)

JENNIFER E. BYRNE

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires July 7, 2009

Reivindicaciones

1. Una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, que comprende:
 - (a) un primer polipéptido que se une a la Proteína A que consta de una región de enlace de epítotope que se une a un primer epítotope y una región constante de inmunoglobulina; y
 - (b) un segundo polipéptido que no se une a la Proteína A que consta de una región de enlace de epítotope, que se une a un segundo epítotope y una región constante de inmunoglobulina;

que se caracteriza porque el primero y el segundo polipéptidos constan de una región constante de inmunoglobulina obtenida por ingeniería genética con un dominio CH3 modificado que tiene una interfaz proteína-proteína, que se caracteriza porque la interfaz proteína-proteína del primer polipéptido consta de una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada de entre el grupo que consta de: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 85,1, 86, 88 y 90 (numeración IMGT®), y que se caracteriza porque la interfaz proteína-proteína del segundo polipéptido consiste en una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada de entre el grupo que consta de 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 84,4, 85,1, 86, 88 y 90 (numeración IMGT®); que se caracteriza porque la región de enlace de epítotope del primer polipéptido se une al complejo de proteína CD3 y la región de enlace de epítotope del segundo polipéptido se une a un antígeno asociado a la enfermedad o que se caracteriza porque la región de enlace de epítotope del primer polipéptido se une a un antígeno asociado a la enfermedad y la región de enlace de epítotope del segundo polipéptido se une al complejo de proteína CD3; y que se caracteriza porque la región de enlace de epítotope que se une al complejo de proteína CD3 consta de una cadena pesada CDR1 que consta de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 194, una cadena pesada CDR2 que consta de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 195 y una cadena pesada CDR3 que consta de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 196, y una cadena ligera CDR1 que consta de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 197, una cadena ligera CDR2 que consta de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 198 y una cadena ligera CDR3 que consta de las secuencias de aminoácidos de: SEQ ID NO: 199;

2. Una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, que comprende:
 - (a) un primer polipéptido que se une a la Proteína A que consta de una región de enlace de epítotope que se une a un primer epítotope y una región constante de inmunoglobulina; y
 - (b) un segundo polipéptido que no se une a la Proteína A que consta de una región de enlace de epítotope, que se une a un segundo epítotope y una región constante de inmunoglobulina;

que se caracteriza porque el primero y el segundo polipéptidos constan de una región constante de inmunoglobulina obtenida por ingeniería genética con un dominio CH3 modificado que tiene una interfaz proteína-proteína, que se caracteriza porque la interfaz proteína-proteína del primer polipéptido consiste en una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada de entre el grupo que consta de: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 85,1, 86, 88 y 90 (numeración

IMGT®), y que se caracteriza porque la interfaz proteína-proteína del segundo polipéptido consiste en una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada de entre el grupo que consta de 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 84,4, 85,1, 86, 88 y 90 (numeración IMGT®); que se caracteriza porque la región de enlace de epítipo del primer polipéptido se une al complejo de proteína CD3 y la región de enlace de epítipo del segundo polipéptido se une a un antígeno asociado a la enfermedad o que se caracteriza porque la región de enlace de epítipo del primer polipéptido se une a un antígeno asociado a la enfermedad y la región de enlace de epítipo del segundo polipéptido se une al complejo de proteína CD3; que se caracteriza porque la región de enlace de epítipo que se une al complejo de proteína CD3 comprende una cadena pesada CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 200, una cadena pesada CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201 y una cadena pesada CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 202, y una cadena ligera CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 203, una cadena ligera CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 y una cadena ligera CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de: SEQ ID NO: 205;

3. Una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, que comprende:
 - (a) un primer polipéptido que se une a la Proteína A que consta de una región de enlace de epítipo que se une a un primer epítipo y una región constante de inmunoglobulina; y
 - (b) un segundo polipéptido que no se une a la Proteína A que consta de una región de enlace de epítipo, que se une a un segundo epítipo y una región constante de inmunoglobulina;

que se caracteriza porque el primero y el segundo polipéptidos constan de una región constante de inmunoglobulina obtenida por ingeniería genética con un dominio CH3 modificado que tiene una interfaz proteína-proteína, que se caracteriza porque la interfaz proteína-proteína del primer polipéptido consta de una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada de entre el grupo que consta de: 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 85,1, 86, 88 y 90 (numeración IMGT®), y que se caracteriza porque la interfaz proteína-proteína del segundo polipéptido consiste en una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada de entre el grupo que consta de 3, 5, 7, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84,2, 84,4, 85,1, 86, 88 y 90 (numeración IMGT®); que se caracteriza porque la región de enlace de epítipo del primer polipéptido se une al complejo de proteína CD3 y la región de enlace de epítipo del segundo polipéptido se une a un antígeno asociado a la enfermedad o que se caracteriza porque la región de enlace de epítipo del primer polipéptido se une a un antígeno asociado a la enfermedad y la región de enlace de epítipo del segundo polipéptido se une al complejo de proteína CD3; que se caracteriza porque la región de enlace de epítipo que se une al complejo de proteína CD3 comprende una cadena pesada CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352, una cadena pesada CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 353 y una cadena pesada CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 354, y una cadena ligera CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 355, una cadena

ligera CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 356 y una cadena ligera CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 357.

4. Una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de la reivindicación 1, que se caracteriza porque la región de enlace de epítotope que se une a un antígeno asociado a la enfermedad comprende las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesadas CDR1, CDR2 y CDR3 y las secuencias de aminoácidos de las cadenas ligeras CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, seleccionada de entre el grupo que consta de:
 - i) SEQ ID NOS: 206 – 211;
 - ii) SEQ ID NOS: 212 – 217;
 - iii) SEQ ID NOS: 218 – 223;
 - iv) SEQ ID NOS: 224 – 229;
 - v) SEQ ID NOS: 230 – 235;
 - vi) SEQ ID NOS: 236 – 241;
 - vii) SEQ ID NOS: 242 – 247;
 - viii) SEQ ID NOS: 248 – 253;
 - ix) SEQ ID NOS: 254 – 259;
 - x) SEQ ID NOS: 260 – 265;
 - xi) SEQ ID NOS: 266 – 271; y
 - xii) SEQ ID NOS: 272 – 277;
5. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza porque la región constante del mencionado segundo polipéptido comprende una región CH3 de IgG3.
6. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se caracteriza porque la región de enlace de epítotope que se une al complejo de proteína CD3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39; o que se caracteriza porque la región de enlace de epítotope que se une al complejo de proteína CD3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69; o que se caracteriza porque la región de enlace de epítotope que se une al complejo de proteína CD3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106.
7. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones 1 to 6, que se caracteriza porque la mencionada región de enlace de

epítope del mencionado segundo polipéptido comprende una región VH3 y que se caracteriza porque la mencionada región VH3 del segundo polipéptido comprende una modificación que reduce o anula la unión del mencionado segundo polipéptido a la Proteína A, que se caracteriza porque la región VH3 modificada comprende una sustitución de aminoácido seleccionada de entre el grupo que consta de: 57A, 57E, 65S, 81E, 82aS y combinación 19G/57A/59A (numeración de Kabat).

8. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones 1 to 7, que se caracteriza porque región variable del marco de la cadena pesada comprende una sustitución de aminoácido seleccionada de entre el grupo que consta de: I34M, V48I, A49G, R58N/Y, I69L, A71T y T73K (numeración de Kabat) y la región variable del marco de la cadena ligera comprende una sustitución de aminoácido seleccionada de entre el grupo que consta de: M4L, V33M, A34N, L46R, L47W, R66G, F71Y y P96F (numeración de Kabat); o que se caracteriza porque región variable del marco de la cadena pesada comprende la sustitución de aminoácidos I34M, A49G y A71T (numeración de Kabat) y la región variable del marco de la cadena ligera comprende la sustitución de aminoácidos M4L, L46R, L47W y F71Y (numeración de Kabat).
9. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones 1 to 8, que se caracteriza porque la región variable de la cadena pesada comprende una sustitución de aminoácido seleccionada de entre el grupo que consta de: W100eF y W100eY (numeración de Kabat) y la región variable de la cadena ligera comprende una sustitución de aminoácido seleccionada de entre el grupo que consta de: A2I, S25A, T27A, G27aA, V27cA, T28A, T29A, S30A, N31A, Y32A, E38Q, F44P, G46L, T51A N52A, K53A, R54A, P56A, L66G, D69T, F87Y, Q89A, W91F, Y92A, S93A, N94A, y Q100G (numeración de Kabat); o que se caracteriza porque la región variable de la cadena pesada comprende la sustitución de aminoácidos W100eY (numeración de Kabat) y la región variable de cadena ligera comprende la sustitución de aminoácidos A2I, T29A, S30A, T51A, F87Y, Q89A, and W91F (numeración de Kabat) o región variable de cadena ligera comprende la sustitución de aminoácidos A2I, E38Q F87Y, y Q89A.
10. La inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza porque la región de enlace de epítope del primer polipéptido es una FAB y la región de enlace de epítope del segundo polipéptido es una scFv o que se caracteriza porque la región de enlace de epítope del primer polipéptido es una scFv y la región de enlace de epítope del segundo polipéptido es una FAB.
11. Una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma que se une a:

- i) el complejo de proteína CD3 y HER2, que se caracteriza porque el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159 y se ensambla con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y se une a CD3 épsilon, y que se caracteriza porque el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 y se une a HER2;
- ii) el complejo de proteína CD3 y HER2, que se caracteriza porque el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y se une a HER2, y que se caracteriza porque el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y se une a CD3 épsilon;
- iii) el complejo de proteína CD3 y HER2, que se caracteriza porque el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163 y se ensambla con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y se une a CD3 épsilon, y que se caracteriza porque el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164 y se une a HER2;
- iv) el complejo de proteína CD3 y HER2, que se caracteriza porque el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165 y se ensambla con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 y se une a CD3 épsilon, y que se caracteriza porque el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y se une a HER2;
- v) el complejo de proteína CD3 y HER2, que se caracteriza porque el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 y se ensambla con una cadena ligera de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89 y se une a CD3 épsilon, y que se caracteriza porque el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y se une a HER2;
- vi) el complejo de proteína CD3 y CD38, que se caracteriza porque el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 y se une a CD38, y que se caracteriza porque el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y se une a CD3 épsilon;
- vii) el complejo de proteína CD3 y CD38, que se caracteriza porque el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 y se une a CD38, y que se caracteriza porque el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 y se une a CD3 épsilon;
- viii) el complejo de proteína CD3 y CD38, que se caracteriza porque el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 y se une a CD38, y que se caracteriza porque el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 y se une a CD3 épsilon;

- ix) el complejo de proteína CD3 y CD38, que se caracteriza porque el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 y se une a CD38, y que se caracteriza porque el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179 y se une a CD3 épsilon;
 - x) el complejo de proteína CD3 y OX40 que se caracteriza porque el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173 y se une a OX40, y que se caracteriza porque el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y se une a CD3 épsilon;
 - xi) el complejo de proteína CD3 y EGFR que se caracteriza porque el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175 y se une a EGFR, y que se caracteriza porque el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 y se une a CD3 épsilon;
 - xii) el complejo de proteína CD3 y CD20, que se caracteriza porque el primer polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180 y se ensambla con una cadena ligera afín de secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181 y se une a CD20, y que se caracteriza porque el segundo polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 y se une a CD3 épsilon.
12. Un método *in vitro* para la producción de una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende las siguientes etapas:
- ia) preparar un vector de ADN que codifica una cadena pesada del primer polipéptido y un vector de ADN que codifica una cadena pesada del segundo polipéptido, que se caracteriza porque uno o los dos vectores de ADN o un tercer vector de ADN opcionalmente codifican una cadena ligera común o una cadena ligera que se ensambla con una cadena pesada del primero o el segundo polipéptidos; o
 - ib) preparar un vector de ADN que codifica las cadenas pesadas del primero y el segundo polipéptidos, que se caracteriza porque el vector de ADN opcionalmente codifica una cadena ligera común o una cadena ligera que se ensambla con una cadena pesada del primero o el segundo polipéptidos; y
- que se caracteriza porque los mencionados vectores de ADN son apropiados para expresión transitoria o estable en una célula huésped de mamífero;
- ii) transfectar o co-transfectar el o los vectores de ADN de (ia) o (ib) en una línea de células huésped de mamífero;
 - iii) cultivar la línea celular transfectada o el clon establemente seleccionado de la misma y cosechar el sobrenadante del cultivo celular;
 - iv) poner en contacto el sobrenadante del cultivo celular con una resina cromatográfica de afinidad con la Proteína A; y

v) eluir y recoger la inmunoglobulina heterodimérica de interés.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, que se caracteriza porque la inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma encontrada en el material purificado de la etapa (v) tiene una pureza de por lo menos 95% determinada por electroforesis capilar.