

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: Expediente No. NC2017/0002793.

**Solicitud de registro de patente de invención denominada
“DIACUERPOS MONOVALENTES BIESPECÍFICOS QUE
SON CAPACES DE UNIR CON CD19 Y CD3”**

Solicitante: MACROGENICS, INC.

Luz Helena Adarve, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada de **MACROGENICS, INC.**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio **No. 4870** que fue notificado el 04 de abril de 2017.

1. Respecto al Título de la solicitud

En el numeral 1 del oficio No. **4870**, se presentan las siguientes observaciones sobre el título de la solicitud:

“Se sugiere omitir del título la referencia “usos”, toda vez que corresponden a materia no patentable”

Con el objetivo de superar esta objeción, es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de la siguiente forma:

**“DIACUERPOS MONOVALENTES BIESPECÍFICOS QUE SON CAPACES DE
UNIR CON CD19 Y CD3, ~~Y USOS DE LOS MISMOS~~”**

Quedando el título así:

**“DIACUERPOS MONOVALENTES BIESPECÍFICOS QUE SON CAPACES DE
UNIR CON CD19 Y CD3”**

2. Respecto a la patentabilidad de la solicitud (Art 14 D 486)

En el numeral 2 del oficio No. **4870**, se presentan las siguientes objeciones a la patentabilidad de las reivindicaciones:

“El uso de las reivindicaciones 9 a 12 y 15 a 17 no es patentable, de acuerdo con el Art. 14, ya que mencionan el uso de la composición farmacéutica en el tratamiento de una enfermedad o padecimiento asociados con la expresión de CD19”

Con el objetivo de superar esta objeción las reivindicaciones 9 a 12 y 15 a 17 fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio que ahora se presenta.

3. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).

En el numeral 3 del oficio No. **4870**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- *Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras, porque no presentan las características técnicas esenciales del diacuerpo reclamado. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas del objeto de la solicitud, por lo que se sugiere caracterizar el diacuerpo proporcionando: la SEQ ID NO de cada una de las tres cadenas de polipéptido que forman el diacuerpo, o la SEQ ID NO de cada uno de los subdominios que conforman cada cadena de polipéptido, incluyendo las SEQ ID NO de los dominios VHCD19, VHCD3, VLCD19, VLCD3, CH2-CH3, dominio promotor de heterodímero y sus respectivos enlazadores.*
- *La reivindicación 8 no es clara, porque menciona que el diacuerpo "es capaz de reacción transversa con tanto el humano y primate CD19 y CD3", lo que corresponde a un resultado a alcanzar y no define el diacuerpo reclamado, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas*

presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características técnicas del diacuerpo que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Con el fin de superar las objeciones presentadas con respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 10 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones de claridad expuestas previamente:

- Respecto a las reivindicaciones 1 y 2 que según el examinador no son claras porque no presentan características técnicas esenciales, el solicitante amablemente manifiesta su desacuerdo con esta apreciación porque las reivindicaciones definen claramente las características estructurales del diacuerpo que se reclama.

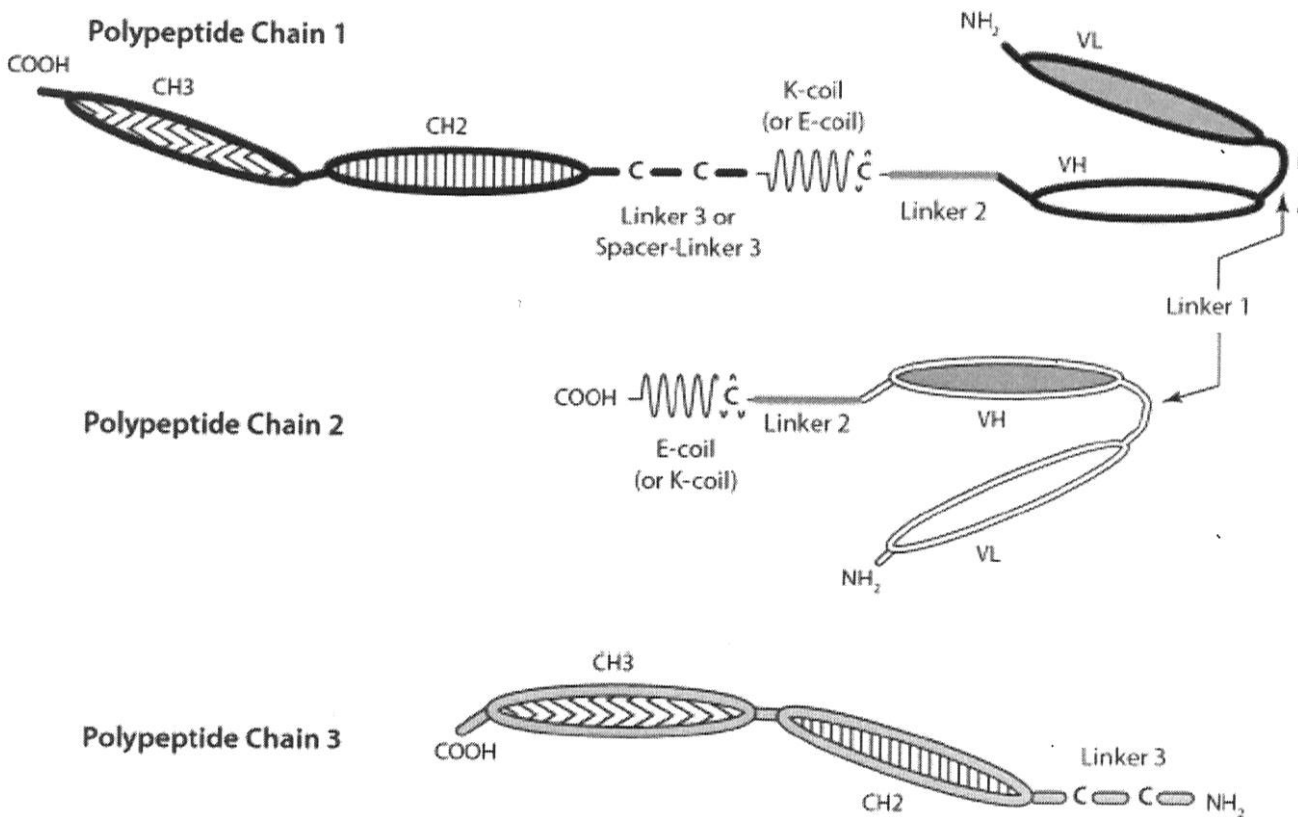
En particular, la reivindicación 1 define claramente que el diacuerpo se compone de tres cadenas de polipéptidos y define claramente dichas tres cadenas de la siguiente forma:

- o La primera cadena de polipéptido comprende un dominio VL capaz de unirse a CD19 (VL_{CD19}) o CD3 (VL_{CD3}), y un dominio VH capaz de unirse a CD19 (VH_{CD19}) o CD3 (VH_{CD3}). La primera cadena de polipéptido también comprende un Dominio Heterodímero-Promotor cargado, y un dominio CH2-CH3.
- o La segunda cadena polipeptídica comprende alguna de:
 - Un dominio VLC_{D19} y un dominio VHC_{D3} si la primera cadena de polipéptido comprende la VLC_{D3} y VHC_{D19} dominios; o
 - Un dominio VLC_{D3} y un dominio VHC_{D19} si la primera cadena polipeptídica comprende los dominios VLC_{D19} y VHC_{D3}.

La segunda cadena de polipéptido también comprende un Dominio Heterodímero-Promotor cargado.

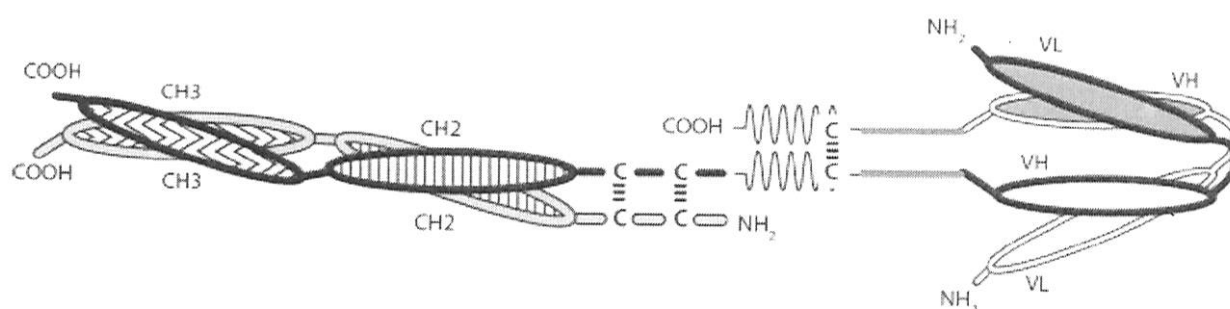
- o La tercera cadena de polipéptido comprende un dominio CH2-CH3.

La estructura ejemplar de la primera, segunda y tercera cadena de polipéptido de la que trata la reivindicación 1 se muestra en la figura 2A de la presente solicitud, y una realización alternativa se muestra en la figura 2B. Para su rápida referencia a continuación se muestra la parte superior de la figura 2A que enseña las cadenas de polipéptidos antes de asociarse con los dominios.



Tal y como lo reclama la reivindicación 1, el dominio VL_{CD19} está asociado con el dominio VH_{CD19} para formar un dominio de enlace de CD19, y el dominio VL_{CD3} está asociado con el dominio VH_{CD3} para formar un dominio de enlace CD3. Adicionalmente, los Dominios CH2-CH3 de la primera y tercera cadena están asociadas para formar un dominio Fc capaz de unir al receptor Fc.

La estructura resultante, correspondiente al diacuerpo FC monovalente bi-específico CD19 x CD3 con los dominios asociados, se muestra en la parte inferior de la figura A2, que se presenta a continuación para su rápida referencia.



Como se mostró en dicha figura 2A y como está definido en la reivindicación 2, el dominio IB de la primera cadena de polipéptido y el dominio IIB de la segunda cadena de polipéptido pueden comprender cada uno un residuo de cisteína que está unido de forma covalente a las primera y segunda cadena a través de un enlace de disulfuro. Además, el dominio IC de la primera cadena y el dominio IIIC de la tercera cadena pueden comprender cada uno un residuo de cisteína que une de forma covalentemente la primera y tercera cadena a través de un enlace de disulfuro (véase la figura 2A).

Por lo tanto, el diacuerpo FC monovalente bi-específico CD19 x CD3 incluye dos sitios de unión (formados por la asociación estructural de los dominios VL y VH de la primera y segunda cadena de polipéptidos) que son capaces de unirse específicamente a CD19 y CD3, y un Tercer sitio de unión (formado por la asociación de los dominios CH2-CH3 de la primera y tercera cadena) que es capaz de unirse a un receptor Fc.

El solicitante también aclara que la reivindicación 1 fue modificada con el objetivo de que sea aún más claro la asociación de los dominios que definen la estructura del diacuerpo reclamado.

Nótese que la forma en que se describen las cadenas de polipéptidos en las reivindicaciones 1 y 2 es ampliamente utilizada en el estado de la técnica y es lo suficientemente precisa y específica para definir y reproducir la invención de forma clara e inequívoca. Por consiguiente, se solicita respetuosamente la reconsideración y el retiro de esta objeción.

- Con respecto a la objeción a la reivindicación 8 que de acuerdo al examinador no es clara porque contiene un resultado a alcanzar y no define el diacuerpo reclamado, el solicitante discrepa respetuosamente y manifiesta que las características citadas definen aspectos adicionales del diacuerpo de las reivindicaciones 1 a 7 de las que depende la reivindicación 8. En particular,

depende la reivindicación 8. En particular, la capacidad para reaccionar de forma transversa con el humano y primate CD19 y CD3 es una característica asociada con la estructura específica de los diacuerpos citados (como se define en las reivindicaciones 1 a 7). Por consiguiente, se solicita respetuosamente la reconsideración y el retiro de esta objeción.

4. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por los artículos 26, 27 y 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del Examinador.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 10 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud con respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de un segundo examen de forma, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

5. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.

Petición

Solicito al Despacho que proceda a ordenar la publicación de esta solicitud.

Atentamente,



LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ.

C.C 41.575.435 de Bogotá.

T.P. 14.884 C.S.J.

FJG

P-903

REVINDICACIONES (Con marcas de Corrección)

1. Un diacuerpo Fc monovalente biespecífico CD19 x CD3 capaz de unión específica a CD19 y CD3, en donde el diacuerpo comprende una primera, una segunda y una tercera cadena de polipéptido, en el que las cadenas de polipéptido forman un complejo unido covalentemente, y caracterizado porque:

I. la primera cadena de polipéptido se comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:

A. un Dominio IA, que comprende

(1) un sub-Dominio (IA1), que comprende un Dominio VL capaz de unir a ya sea CD19 (VL_{CD19}) o CD3 (VL_{CD3}); y

(2) un sub-Dominio (IA2), que comprende un Dominio VH capaz de unir a ya sea CD19 (VH_{CD19}) o CD3 (VH_{CD3});

en donde los sub-Dominios IA1 y IA2 se separan del otro mediante un enlazador de polipéptido, y son ya sea

(a) VL_{CD19} y VH_{CD3}; o

(b) VL_{CD3} y VH_{CD19};

B. un Dominio IB, que comprende un Dominio Heterodímero-Promotor cargado, en donde el Dominio IB se separa del Dominio IA por un enlazador de polipéptido;

C. un Dominio IC, que comprende un Dominio CH2-CH3 de un anticuerpo; y

II. la segunda cadena de polipéptido comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:

A. un Dominio IIA, que comprende

(1) un sub-Dominio (IIA1), que comprende un Dominio VL capaz de unir a ya sea CD19 (VL_{CD19}) o CD3 (VL_{CD3}); y

(2) un sub-Dominio (IIA2), que comprende un Dominio VH capaz de unir a ya sea CD19 (VH_{CD19}) o CD3 (VH_{CD3});

en donde los sub-Dominios IIA1 y IIA2 se separan del otro mediante un enlazador de polipéptido, y son:

(a) VL_{CD19} y VH_{CD3}, si los sub-Dominios IA1 y IA2 con VL_{CD3} y VH_{CD19}; o

(b) VL_{CD3} y VH_{CD19}, si los sub-Dominios IA1 y IA2 son VL_{CD19} y VH_{CD3};

B. un Dominio IIB, que comprende un Dominio Promotor de Heterodímero cargado, en donde el Dominio IIB se separa del Dominio IIA por un enlazador de polipéptido, y en donde el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IB y el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IIB tienen cargas opuestas; y

III. la tercera cadena de polipéptido comprende, en la dirección de la N-terminal a la C-terminal un Dominio IIIC que comprende un Dominio CH2-CH3 de un anticuerpo;

en donde ~~los~~ el dominios VL_{CD19} está asociado con el ~~dominio~~ VH_{CD19} para formar un dominio de enlace de CD19, y ~~los~~ el dominios VL_{CD3} está asociado con el dominio ~~VH_{CD3} para formar~~ un dominio CD3 de enlace; y ~~los~~ el Dominios CH2-CH3 de la primera cadena de polipéptido está asociado con y el dominio la CH2-CH3 de la tercera ~~cadena de polipéptido para formar~~ un dominio Fc capaz de unir al receptor Fc, por lo que forman el diacuerpo FC monovalente bi-específico CD19 x CD3.

2. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de

conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

- (A) los Dominios IB y IIB cada uno comprende un residuo de cisteína que se une covalentemente a la cadena de polipéptido a la segunda cadena de polipéptido mediante un enlace de disulfuro; y
- (B) los Dominios IC y IIIC comprenden cada uno un residuo de cisteína que se une covalentemente a la primera cadena de polipéptido a la tercera cadena de polipéptido a través de un enlace disulfuro.

3. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque VL_{CD19} tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:17** y VH_{CD19} tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:21**.

4. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque VL_{CD3} tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:25** y VH_{CD3} tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:29**.

5. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el Dominio CH2-CH3 del Dominio IC tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:15** y el Dominio CH2-CH3 del Dominio IIIC tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:16**.

6: El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque:

- (A) el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IB tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:10** y Dominio Promotor de Heterodímero cargado del

Dominio IIB tiene la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO:11; o

(B) el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IB tiene la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO:12 y el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IIB tiene la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO:13.

7. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque:

- (A) la primera cadena de polipéptido tiene la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO:35;
- (B) la segunda cadena de polipéptido tiene la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO:37; y
- (C) la tercera cadena de polipéptido tiene la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO:39.

8. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque es capaz de reacción transversa con tanto el humano y primate CD19 y CD3.

~~9. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado por el uso como un fármaco.~~

~~10. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con la reivindicación 8, el uso en el tratamiento de una enfermedad o padecimiento asociados con o caracterizado por la expresión de CD19.~~

~~11. El diacuerpo Fe monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con la reivindicación 10, en donde la enfermedad o padecimiento asociados con o caracterizado por la expresión de CD19 es cáncer.~~

~~12. El diacuerpo Fe monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de: leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), incluyendo crisis blástica de CML y oncogén de Abelson asociado con CML (traslocación de Ber-ABL), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia linfoblástica B aguda (B-ALL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica (CLL), incluyendo síndrome de Richter o transformación de Richter de CLL, leucemia de células pilosas (HCL), neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides (BPDCN), linfomas non-Hodgkin (NHL), incluyendo leucemia de células de manto (MCL), y linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Hodgkin, mastocitosis sistémica, y linfoma de Burkitt.~~

139. Un complejo de polipéptido asociado covalentemente, caracterizado porque el complejo de polipéptido comprende una primera cadena de polipéptido y una segunda cadena de polipéptido, en donde:

(A) la primera cadena de polipéptido comprende un polipéptido que tiene la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO:2 unida a un Dominio Promotor de Heterodímero que tiene la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO:12; y

(B) la segunda cadena de polipéptido comprende un polipéptido que tiene la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO:2 unida a un Dominio Promotor de Heterodímero que tiene la secuencia de amino ácido

de SEQ ID NO:13;

en donde los Dominios promotores de Heterodímero de la primera cadena de polipéptido y los Dominios Promotores de Heterodímero de la segunda cadena de polipéptido se unen covalentemente a otro mediante un enlace de disulfuro.

1410. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 a 8 o el complejo de polipéptido de la reivindicación 9, y un portador fisiológicamente aceptable.

15. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, en el tratamiento de una enfermedad o padecimiento asociados con o caracterizado por la expresión de CD19.

16. El uso de conformidad con la reivindicación 15, en donde la enfermedad o padecimiento asociados con o caracterizado por la expresión de CD19 es cáncer.

17. El uso de conformidad con la reivindicación 16, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste de: leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), incluyendo crisis blástica de CML y oncogén de Abelson asociado con CML (traslocación de Ber-ABL), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia linfoblástica B-aguda (B-ALL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica (CLL), incluyendo síndrome de Richter o transformación de Richter de CLL, leucemia de células pilosas (HCL), neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides (BPDCN), linfomas non-Hodgkin (NHL), incluyendo leucemia de células de manto (MCL), y linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de Hodgkin, mastocitosis sistémica, y linfoma de Burkitt.

REVINDICACIONES

1. Un diacuerpo Fc monovalente biespecífico CD19 x CD3 capaz de unión específica a CD19 y CD3, en donde el diacuerpo comprende una primera, una segunda y una tercera cadena de polipéptido, en el que las cadenas de polipéptido forman un complejo unido covalentemente, y caracterizado porque:

I. la primera cadena de polipéptido se comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:

A. un Dominio IA, que comprende

(1) un sub-Dominio (IA1), que comprende un Dominio VL capaz de unir a ya sea CD19 (VL_{CD19}) o CD3 (VL_{CD3}); y

(2) un sub-Dominio (IA2), que comprende un Dominio VH capaz de unir a ya sea CD19 (VH_{CD19}) o CD3 (VH_{CD3});

en donde los sub-Dominios IA1 y IA2 se separan del otro mediante un enlazador de polipéptido, y son ya sea

(a) VL_{CD19} y VH_{CD3}; o

(b) VL_{CD3} y VH_{CD19};

B. un Dominio IB, que comprende un Dominio Heterodímero-Promotor cargado, en donde el Dominio IB se separa del Dominio IA por un enlazador de polipéptido;

C. un Dominio IC, que comprende un Dominio CH2-CH3 de un anticuerpo; y

II. la segunda cadena de polipéptido comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:

A. un Dominio IIA, que comprende

(1) un sub-Dominio (IIA1), que comprende un Dominio VL capaz de unir a ya sea CD19 (VL_{CD19}) o CD3 (VL_{CD3}); y

(2) un sub-Dominio (IIA2), que comprende un Dominio VH capaz de unir a ya sea CD19 (VH_{CD19}) o CD3 (VH_{CD3});

en donde los sub-Dominios IIA1 y IIA2 se separan del otro mediante un enlazador de polipéptido, y son:

(a) VL_{CD19} y VH_{CD3}, si los sub-Dominios IA1 y IA2 con VL_{CD3} y VH_{CD19}; o

(b) VL_{CD3} y VH_{CD19}, si los sub-Dominios IA1 y IA2 son VL_{CD19} y VH_{CD3};

B. un Dominio IIB, que comprende un Dominio Promotor de Heterodímero cargado, en donde el Dominio IIB se separa del Dominio IIA por un enlazador de polipéptido, y en donde el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IB y el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IIB tienen cargas opuestas; y

III. la tercera cadena de polipéptido comprende, en la dirección de la N-terminal a la C-terminal un Dominio IIIC que comprende un Dominio CH2-CH3 de un anticuerpo;

en donde el dominio VL_{CD19} está asociado con el dominio VH_{CD19} para formar un dominio de enlace de CD19, y el dominio VL_{CD3} está asociado con el dominio VH_{CD3} para formar un dominio CD3 de enlace; y el Dominio CH2-CH3 de la primera cadena de polipéptido está asociado con el dominio la CH2-CH3 de la tercera cadena de polipéptido para formar un dominio Fc capaz de unir al receptor Fc, por lo que forman el diacuerpo FC monovalente bi-específico CD19 x CD3.

2. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de

conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

- (A) los Dominios IB y IIB cada uno comprende un residuo de cisteína que se une covalentemente a la cadena de polipéptido a la segunda cadena de polipéptido mediante un enlace de disulfuro; y
- (B) los Dominios IC y IIIC comprenden cada uno un residuo de cisteína que se une covalentemente a la primera cadena de polipéptido a la tercera cadena de polipéptido a través de un enlace disulfuro.

3. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque VL_{CD19} tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:17** y VH_{CD19} tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:21**.

4. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque VL_{CD3} tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:25** y VH_{CD3} tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:29**.

5. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el Dominio CH2-CH3 del Dominio IC tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:15** y el Dominio CH2-CH3 del Dominio IIIC tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:16**.

6: El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque:

- (A) el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IB tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:10** y Dominio Promotor de Heterodímero cargado del

Dominio IIB tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:11**; o

(B) el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IB tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:12** y el Dominio Promotor de Heterodímero cargado del Dominio IIB tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:13**.

7. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque:

(A) la primera cadena de polipéptido tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:35**;

(B) la segunda cadena de polipéptido tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:37**; y

(C) la tercera cadena de polipéptido tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:39**.

8. El diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque es capaz de reacción transversa con tanto el humano y primate CD19 y CD3.

9. Un complejo de polipéptido asociado covalentemente, caracterizado porque el complejo de polipéptido comprende una primera cadena de polipéptido y una segunda cadena de polipéptido, en donde:

(A) la primera cadena de polipéptido comprende un polipéptido que tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:2** unida a un Dominio Promotor de Heterodímero que tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:12**; y

(B) la segunda cadena de polipéptido comprende un

polipéptido que tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:2** unida a un Dominio Promotor de Heterodímero que tiene la secuencia de amino ácido de **SEQ ID NO:13**;

en donde los Dominios promotores de Heterodímero de la primera cadena de polipéptido y los Dominios Promotores de Heterodímero de la segunda cadena de polipéptido se unen covalentemente a otro mediante un enlace de disulfuro.

10. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el diacuerpo Fc monovalente bi-específico CD19 x CD3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o el complejo de polipéptido de la reivindicación 9, y un portador fisiológicamente aceptable.