

P-14823

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0001264**
Solicitud de patente a nombre de **MACROGENICS INC., y**
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de las sociedades MACROGENICS INC., y BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliadas en Estados Unidos de América y Alemania, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **2106** notificado electrónicamente el 26 de febrero de 2018, relacionado con los requerimientos formales de la solicitud, atentamente me permito manifestar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, los solicitantes realizan las siguientes modificaciones:

1. Poder

De acuerdo con lo requerido, acompaño con este escrito los documentos de poder conferidos por las sociedades solicitantes, los cuales me facultan para ratificar las actuaciones surtidas en este expediente y representarlas en el presente trámite.

De este modo, nos permitimos informar que la solicitud se ajusta a las disposiciones del artículo 26 de la Decisión 486/00.

2. Resumen

De acuerdo con la objeción realizada, se aclara que se modificó el resumen con el fin de incluir una definición técnica más clara de la materia contenida en la solicitud de patente.

3. Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de treinta y seis (36) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 3.1 No se incluyen las antiguas reivindicaciones 29 a 33 y 40.
- 3.2 Se especificó que los “*enlazadores*” son “*enlazadores peptídicos*”.
- 3.3 Se eliminó el término considerado como impreciso.
- 3.4 Se especificó que la “*proteína*” se une a IL23A y BAFF.
- 3.5 Se especificó que la “*célula*” reclamada es una “*célula hospedadora*”.

En cuanto a estas modificaciones, es claro que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su examen inicial.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de reivindicaciones que el presentado anteriormente y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad y ajustado a las normas de patentabilidad en Colombia.

4. Claridad de la solicitud

Respecto a las objeciones de claridad, los solicitantes manifiestan que mediante las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones

proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

- 4.1 Como primera medida, se informa que no se incluyen las antiguas reivindicaciones 29 a 33 y 40. De este modo, las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones han sido subsanadas.

Adicionalmente, se informa que se incluyeron las nuevas reivindicaciones 35 y 36, las cuales se encuentran soportadas en la descripción inicialmente presentada.

- 4.2 Su Despacho ha indicado que el término “*primer enlazador*” presenta una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Ante ello, nos permitimos informar que dicho término ha sido cambiado a “*primer enlazador peptídico*”. De forma similar, los términos “*segundo enlazador*”, “*tercer enlazador*” y “*cuarto enlazador*” han sido cambiados respectivamente a “*segundo enlazador peptídico*”, “*tercer enlazador peptídico*” y “*cuarto enlazador peptídico*”.

Basándose en esta modificación y además con base en las enseñanzas de esta solicitud, es claro que los enlazadores enumerados son péptidos que facilitan la asociación de los polipéptidos de inmunoglobulina comprendidos dentro de los compuestos reivindicados y su interacción de unión con proteínas objetivo específicas, es decir, IL-23A y BAFF. En este sentido, es convencional en la técnica incluir enlazadores peptídicos dentro de compuestos de unión bi-específicos como los que se reivindican aquí. Por lo tanto, el significado de los “*enlazadores peptídicos*” citados sería claro para un experto en la técnica. En consecuencia, respetuosamente se solicita retirar esta objeción.

- 4.3 Además, se informa que se eliminó el término “*al menos*” considerado como impreciso, el cual se incluía en las antiguas reivindicaciones 14 y 17.

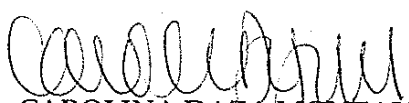
- 4.4 Su Despacho también ha indicado que el término “*proteína*” es muy general. En respuesta a ello, informamos que las reivindicaciones han sido modificadas para especificar que los compuestos reivindicados se unen a IL-23A y BAFF. En consecuencia, respetuosamente se solicita retirar esta objeción.
- 4.5 Finalmente, su Despacho ha considerado el término “*una célula*” como muy general. En dicho respecto, informamos que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado con el propósito de recitar “*célula hospedadora*” y para recitar además que esta célula expresa los compuestos en cuestión. Un experto en la técnica sería consciente de que pueden usarse muchos tipos diferentes de “*células hospedadoras*” para expresar polipéptidos de inmunoglobulina, tal como se reivindica en este documento. Por ejemplo, esta solicitud enseña que tales polipéptidos pueden expresarse en células de bacterias, levaduras, mamíferos e insectos. Con base en esto, el término “*célula hospedadora*” en el contexto de la invención **no** es demasiado general, ya que un experto en la técnica sería consciente de que los polipéptidos de inmunoglobulina que se reivindican en la memoria descriptiva de esta solicitud se pueden expresar en muchos tipos diferentes de células.

En relación con esto, como se manifestó anteriormente, se incluyeron las nuevas reivindicaciones 35 y 36, las cuales establecen que las células hospedadoras comprenden células de levadura, bacterias, mamíferos o insectos o células CHO específicamente. Como una persona experta entendería el significado de las células hospedadoras en el contexto de la invención, se solicita respetuosamente sea retirada la objeción en cuestión.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 36 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el oficio No. **2106** notificado electrónicamente el 26 de febrero de 2018, solicito atentamente sea tenida en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Documentos de poder conferidos por las sociedades solicitantes.
- Nuevo resumen
- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por treinta y seis (36) reivindicaciones.

Clarke, Modet & Cº
COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de Alemania

an organization existing under the laws of Germany

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Alemania

and in present execution of its business activity, domiciled in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, DE

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en nombre del (de la) otorgante le (la) represente ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

This Power of Attorney is only valid for validation of PCT/US16/043267 in Colombia.

Dado y firmado en

Granted and signed at Ingelheim am Rhein, DE, on March 12, 2018

a los días de

Boehringer Ingelheim International GmbH

ppa.

ppa.

Dr. Markus WEYMANN

Dr. Georg FUCHS

Managing Directors and Authorized Signatories

Boehringer Ingelheim International GmbH

*Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany*

Firma / Signature

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of

MACROGENICS, INC.

MACROGENICS, INC.

una compañía organizada y existente de acuerdo con las leyes de

a company existing under the laws of

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, Estados Unidos de América**

and in present execution of its business activity, domiciled at **9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, United States of America**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en nombre del (de la) otorgante le (la) represente ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistirse, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Dado y firmado en

Granted and signed at

a los días de

on this 15 day of March of 2018

Firma / Signature

Azken James
Associate General Counsel
Intellectual Property

5

RESUMEN

Esta aplicación proporciona compuestos de unión para uso como medicamentos que están compuestos por polipéptidos de inmunoglobulina que se asocian entre sí para producir compuestos que se unen específicamente a BAFF e IL-23A. La
10 solicitud además proporciona ácidos nucleicos que codifican dichos compuestos de unión de IL-23A y BAFF, vectores que contienen estos ácidos nucleicos, células hospedadoras que contienen estos ácidos nucleicos o vectores, y el uso de estas células hospedadoras para fabricar tales compuestos de unión de IL-23A y BAFF. Adicionalmente, la solicitud se refiere al uso de estos compuestos
15 de unión en la preparación de medicamentos para uso en terapia humana, por ejemplo, para uso en el tratamiento de autoinmunidad o enfermedades inflamatorias.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, el compuesto se une a una primera proteína objetivo y a una segunda proteína objetivo, en donde cualquiera de dicha primera proteína objetivo es BAFF y dicha segunda proteína objetivo es IL-23A o dicha primera proteína objetivo es IL-23A y dicha segunda proteína objetivo es BAFF, y además en donde:
- (A) dicho primer polipéptido comprende:
- (i) un dominio variable de cadena ligera de una primera inmunoglobulina (VL1) específico para una primera proteína objetivo;
- (ii) un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina (VH2) específico para una segunda proteína objetivo; y
- (iii) una región bisagra, una región constante de cadena pesada 2 (CH2) y una región constante de cadena pesada 3 (CH3); y
- (B) dicho segundo polipéptido comprende:
- (i) un dominio variable de cadena ligera de la segunda inmunoglobulina (VL2) específico para dicha segunda proteína objetivo;
- (ii) un dominio variable de cadena pesada de la primera inmunoglobulina (VH1) específico para dicha primera proteína objetivo;
- donde:
- a) dichos VL1 y VH1 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha primera proteína objetivo;
- b) dichos VL2 y VH2 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha segunda proteína objetivo; y
- c) dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) comprende una tirosina en la posición 252, una treonina en la posición 254 y un ácido glutámico en la posición 256, numeradas de acuerdo con el índice EU de Kabat; y donde:
- (i) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:2, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:1, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3;
- o
- (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:2 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:1;
- o
- (iii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:89, dicho VH1 comprende la SEQ ID

- NO:88, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3; o
- (iv) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:89 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:88; o
- (v) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:91, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:90, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3; o
- (vi) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:91 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:90.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho primer polipéptido comprende además un primer enlazador peptídico entre dicho VL1 y dicho VH2 y dicho segundo polipéptido comprende además un segundo enlazador peptídico entre dicho VL2 y dicho VH1.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicho primer enlazador peptídico o dicho segundo enlazador peptídico comprende la secuencia de aminoácidos GGGSGGGG (SEQ ID NO:69).
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicho primer enlazador peptídico y dicho segundo enlazador peptídico comprenden la secuencia de aminoácidos GGGSGGGG (SEQ ID NO:69).
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho primer polipéptido comprende además un dominio de región constante de cadena pesada 1 (CH1) y dicho segundo polipéptido comprende además un dominio de región constante de cadena ligera (CL), donde dicha CL y dicha CH1 se asocian entre sí mediante un enlace disulfuro para formar un dominio C1.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde dicho primer polipéptido comprende además un tercer enlazador peptídico entre dicho VH2 y dicha CH1 y dicho segundo polipéptido comprende además un cuarto enlazador peptídico entre dicho VH1 y dicha CL.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicho tercer enlazador peptídico o dicho cuarto enlazador peptídico comprende la

secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO:70).

- 5 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicho tercer enlazador peptídico y dicho cuarto enlazador peptídico comprenden la secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO:70).
- 10 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) comprende una alanina en las posiciones 234 y una alanina en la posición 235, numeradas de acuerdo con el índice EU tal como en Kabat.
- 15 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la secuencia de aminoácidos de dicha región bisagra, dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) o dicha región constante de cadena pesada 3 (CH3) se obtiene a partir de un IgG1 o un IgG4.
- 20 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha región bisagra comprende la secuencia de aminoácidos EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:76), la secuencia de aminoácidos LEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:130) o la secuencia de aminoácidos ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:134).
- 25 12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho compuesto comprende dos de dichos primeros polipéptidos y dos de dichos segundos polipéptidos, donde dichos dos primeros polipéptidos están unidos covalentemente, en donde dicha unión covalente comprende un enlace disulfuro.
- 30 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde
(i) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; o
(ii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de
35 SEQ ID NO:8; o
(iii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10; o

- (iv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12; o
- (v) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14; o
- (vi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; o
- (vii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; o
- (viii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; o
- (ix) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38; o
- (x) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:39 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40; o
- (xi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42; o
- (xii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:43 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44; o
- (xiii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:45 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46; o
- (xiv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; o
- (xv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:50; o
- (xvi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos

- de SEQ ID NO:52; o
- (xvii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62; o
- 5 (xviii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64; o
- (xix) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:65 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66; o
- 10 (xx) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:67 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68.
- 15 14.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicho compuesto comprende dos de dichos primeros polipéptidos y dos de dichos segundos polipéptidos, donde dichos dos primeros polipéptidos están unidos covalentemente entre sí, en donde la unión covalente comprende un enlace disulfuro y en donde además cada uno de dichos primeros polipéptidos está
- 20 unido covalentemente a uno de dichos segundos polipéptidos, en donde dicha unión covalente comprende un enlace disulfuro.
- 15.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, donde dicho compuesto comprende dos de dichos primeros polipéptidos y dos de dichos
- 25 segundos polipéptidos, donde cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende una CH1, bisagra, una CH2 y una CH3 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende una CL y donde la bisagra, la CH2 y la CH3 de uno de los primeros polipéptidos se asocia a la bisagra, CH2 y la CH3 del otro de los primeros polipéptidos y la CH1 de cada dichos primeros
- 30 polipéptidos se asocia a la CL de uno de dichos segundos polipéptidos para formar una molécula tetravalente.
- 16.Un primer compuesto que compite con un segundo compuesto para unirse a IL-23A y a BAFF, donde dicho primer compuesto comprende un tercer
- 35 polipéptido y un cuarto polipéptido, donde:
- (A) dicho tercer polipéptido comprende:
- (i) un dominio variable de cadena ligera de una primera inmunoglobulina (VL1) específico para una primera proteína objetivo;

- (ii) un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina (VH2) específico para una segunda proteína objetivo; y
 - (iii) una región bisagra, una región constante de cadena pesada 2 (CH2) y una región constante de cadena pesada 3 (CH3); y
- 5 (B) dicho cuarto polipéptido comprende:
- (i) un dominio variable de cadena ligera de la segunda inmunoglobulina (VL2) específico para dicha segunda proteína objetivo;
 - (ii) un dominio variable de cadena pesada de la primera inmunoglobulina (VH1) específico para dicha primera proteína objetivo;
- 10 y donde
- a) dichos VL1 y VH1 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha primera proteína objetivo;
 - b) dichos VL2 y VH2 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha segunda proteína objeto; y
- 15 c) dicha primera proteína objetivo es BAFF y dicha segunda proteína objetivo es IL-23A o dicha primera proteína objetivo es IL-23A y dicha segunda proteína objetivo es BAFF,
- y donde dicho segundo compuesto comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, donde:
- 20 (i) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; o
- (ii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de
- 25 SEQ ID NO:8; o
- (iii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10; o
- (iv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID
- 30 NO:11 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12; o
- (v) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14; o
- 35 (vi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; o
- (vii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

- NO:17 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; o
- (viii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; o
- (ix) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38; o
- (x) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:39 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40; o
- (xi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42; o
- (xii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:43 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44; o
- (xiii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:45 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46; o
- (xiv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; o
- (xv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:50; o
- (xvi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52; o
- (xvii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62; o
- (xviii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64; o
- (xix) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:65 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66; o

(xx) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:67 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68.

- 5 17. Un compuesto que comprende dos primeros polipéptidos y dos segundos polipéptidos;
- donde dichos dos primeros polipéptidos están unidos covalentemente entre sí, en el que dicha unión covalente comprende un enlace disulfuro y donde además cada uno de dichos primeros polipéptidos está unido covalentemente a uno de
- 10 dichos segundos polipéptidos, en donde dicha unión covalente comprende un enlace disulfuro; el compuesto se une específicamente a una primera proteína objetivo y a una segunda proteína objetivo, en donde cualquiera de dicha primera proteína objetivo es BAFF y dicha segunda proteína objetivo es IL-23A o dicha primera proteína objetivo es IL-23A y dicha segunda proteína objetivo es BAFF,
- 15 donde cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende:
- (i) un dominio variable de cadena ligera de una primera inmunoglobulina (VL1) específico para una primera proteína objetivo;
- (ii) un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina (VH2) específico para una segunda proteína objetivo;
- 20 (iii) una región constante de cadena pesada 1 (CH1), una región bisagra, una región constante de cadena pesada 2 (CH2) y una región constante de cadena pesada 3 (CH3); y
- donde cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende:
- (i) un dominio variable de cadena ligera de la segunda inmunoglobulina (VL2) específico para dicha segunda proteína objetivo;
- 25 (ii) un dominio variable de cadena pesada de la primera inmunoglobulina (VH1) específico para dicha primera proteína objetivo;
- (iii) un dominio de región constante de cadena ligera (CL);
- donde la bisagra, la CH2 y la CH3 de uno de los primeros polipéptidos se asocia
- 30 con la bisagra, CH2 y CH3 del otro de los primeros polipéptidos y la CH1 de cada uno de dichos primeros polipéptidos se asocia con el CL de dichos segundos polipéptidos para formar una molécula tetravalente;
- donde
- a) dichos VL1 y VH1 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha
- 35 primera proteína objetivo;
- b) dichos VL2 y VH2 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha segunda proteína objetivo; y
- c) dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) comprende una tirosina en

la posición 252, una treonina en la posición 254 y un ácido glutámico en la posición 256, numeradas de acuerdo con el índice EU de Kabat; y

y donde:

- (i) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:2, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:1, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3; o
- (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:2 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:1; o
- (iii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:89, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:88, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3; o
- (iv) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:89 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:88; o
- (v) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:91, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:90, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3; o
- (vi) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:91 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:90.

18.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende además un primer enlazador peptídico entre dicho VL1 y dicho VH2 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende además un segundo enlazador peptídico entre dicho VL2 y dicho VH1.

19.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, donde dicho primer enlazador peptídico o dicho segundo enlazador peptídico comprende la secuencia de aminoácidos GGGSGGGG (SEQ ID NO:69).

20.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, donde dicho primer enlazador peptídico y dicho segundo enlazador peptídico comprenden la secuencia de aminoácidos GGGSGGGG (SEQ ID NO:69).

21.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, donde cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende además un tercer enlazador peptídico entre

dicho VH2 y dicha CH1 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende además un cuarto enlazador peptídico entre dicho VH1 y dicha CL.

5 22.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, donde dicho tercer enlazador peptídico o dicho cuarto enlazador peptídico comprende la secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO:70).

23.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, donde dicho tercer
10 enlazador peptídico y dicho cuarto enlazador peptídico comprenden la secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO:70).

24.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) comprende una alanina en las
15 posiciones 234 y una alanina en la posición 235, numeradas de acuerdo con el índice EU tal como en Kabat.

25.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde la secuencia de aminoácidos de dicha región bisagra, dicha región constante de cadena
20 pesada 2 (CH2) o dicha región constante de cadena pesada 3 (CH3) se obtiene a partir de IgG1 o IgG4.

26.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde dicha región bisagra comprende la secuencia de aminoácidos EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID
25 NO:76), la secuencia de aminoácidos LEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:130) o la secuencia de aminoácidos ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:134).

27.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde
(i) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de
30 aminoácidos de SEQ ID NO:5 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; o
(ii) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8; o
(iii) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de
35 aminoácidos de SEQ ID NO:13 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14; o
(iv) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO:15 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; o

(v) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37 y cada uno de dichos segundos polipéptidos

5 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38; o

(vi) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42; o

(vii) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de

10 aminoácidos de SEQ ID NO:45 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46; o

(viii) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:50; o

15 (ix) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62; o

(x) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y cada uno de dichos segundos polipéptidos

20 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64; o

(xi) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:65 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66; o

(xii) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de

25 aminoácidos de SEQ ID NO:67 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68.

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

30

29. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

30. Un vector que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 29.

35

31. El vector de acuerdo con la reivindicación 30, que comprende además un promotor unido de manera operativa a dicho ácido nucleico.

32. Una célula hospedadora que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 29 o un vector de acuerdo con 30 o 31, en donde dicha célula hospedadora expresa un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

5

33. Un método para producir un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 que comprende obtener una célula hospedadora de acuerdo con la reivindicación 32 y expresar dicho ácido nucleico en dicha célula.

10

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende además aislar y purificar dicho polipéptido.

15

35. La célula hospedadora de acuerdo con la reivindicación 32, la cual es seleccionada de célula bacteriana, de levadura, de mamífero y de insecto.

36. La célula hospedadora de acuerdo con la reivindicación 32, la cual es una célula CHO.