

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 44679

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 7 de marzo de 2017, con el N° NC2017/0002253, por BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH y MACROGENICS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPUESTO DIRIGIDO A IL-23A Y TNF-ALFA Y SUS USOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2015/048260 del 3 de septiembre de 2015.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 799 el 19 de julio de 2017 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 8286, notificado por el 06 de julio de 2018, se requirió a los solicitantes en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentaran respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que los solicitantes mediante escrito radicado bajo el N° NC2017/0002253 el 2 de octubre de 2018, respondieron oportunamente el requerimiento formulado y presentaron las reivindicaciones 1 a 29 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

SEXTO: En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 29 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder la patente solicitada.

6.1 Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Dice el opositor el opositor que la solicitud carece de claridad, concisión y sustento ya que a pesar de que se presenta un capítulo reivindicatorio con 30 reivindicaciones, estas no definen las características técnicas de los compuestos reivindicados ya que incluyen los CDR's pero no mencionan la estructura completa de los dominios variables y los dominios

Resolución N° **44679**

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

constantes CH2 y CH3, por lo que incluye una cantidad no determinada de compuestos, además cada una de las modalidades enseñadas no divulgan todas las proteínas de unión y las composiciones, como tampoco describen los posibles ácidos nucleicos, vectores, células y métodos para producir el polipéptido.

Señala el opositor que la solicitud se refiere a enlazadores que constituyen regiones estructural y funcionalmente diferentes con relación a las proteínas de unión incumpliendo el requisito de unidad de invención art. 25, comprendiendo diferentes categorías desligadas entre sí de las características esenciales, e incluyendo una cantidad indeterminada de posibles invenciones.

Argumenta el opositor que la solicitud carece de nivel inventivo y sustenta su argumento en las anterioridades: US 2007/0004909 A1, US 2011/0287032 A1 y US 2013/0287775 A1.

El opositor se refiere al documento US 2007/0004909 A1 que describe moléculas de diacuerpo con dos cadenas de polipéptidos que se asocian para formar dos sitios de unión a epítopes; sin embargo señala que dicho documento no enseña específicamente las mutaciones en la región constante CH2.

No obstante el opositor menciona que dichas mutaciones de tirosina en posición 252, treonina en posición 254 y ácido glutámico en posición 256 para la región CH2 ya son señaladas en el documento US 2011/0287032 A1, por lo que una persona medianamente versada en la materia incluiría de forma obvia las modificaciones en los aminoácidos mencionados con el fin de incrementar la unión del anticuerpo al ligando haciendo del anticuerpo de la solicitud una alternativa.

Adicionalmente el opositor se refiere a la pertinencia del documento US 2013/0287775 A1 que señala anticuerpos específicos para IL23A y a TNF/alfa y revela métodos y composiciones para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como cáncer, el cual anticiparía el objeto reivindicado por el solicitante; y de esta anterioridad concluye que la idea de proveer una proteína de unión que comprenda una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica con una estructura de diacuerpo biespecífico que se une tanto a IL23 como a TNF/alfa era conocida a partir del documento US 2013/0287775 A1, bajo la selección de los anticuerpo divulgados por US 2007/0004909 A1, así mismo la mutación en sitios específicos del diacuerpo también es conocida en el documento US 2011/0287032 A1, por lo que el anticuerpo reivindicado habría sido seleccionada de forma obvia por el técnico medio versado en la materia.

Finalmente señala el opositor, que tanto las proteínas de unión como su actividad y estructura no exhiben ninguna propiedad técnica sorprendente o inesperada que pueda ser considerada útil para demostrar el nivel inventivo de la solicitud.

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

En respuesta a la oposición presentada el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio.

La solicitante manifiesta su desacuerdo con las observaciones de concisión y claridad del opositor, ya que la reivindicación 1 de la cual dependen todas las reivindicaciones actualmente presentadas, incluye la estructura completa de los dominios variables del primer y segundo polipéptidos y señala además que aunque las estructuras de los dominios constantes CH2 y CH3 no este delineadas estas son bien conocidas en el estado



Resolución N° 44679

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

de la técnica, por lo que no debería ser necesario limitar las reivindicaciones a secuencias CH2 o CH3 específicas, ya que estas no afectarían la capacidad de los dominios variables para unirse a TNF-alfa e IL23.

Adicionalmente la solicitante sostiene que el opositor no presenta argumentos convincentes sobre los cuales basar su objeción con respecto a la falta de soporte ya que la solicitud presenta composiciones, ácidos nucleicos, vectores, células y métodos para producir polipéptidos, y cita la Tabla 1 de la Pagina 30 como soporte de dichos objetos, así mismo se refiere a los ejemplos como pruebas de eficacia y de los resultados significativos que se obtienen gracias a los compuestos descritos en la solicitud.

El solicitante argumenta que la afirmación acerca de la falta de unidad de invención carece de fundamento ya que la selección de los enlazadores peptídicos apropiados para la incorporación en polipéptidos biespecíficos es bien conocida en la técnica, por consiguiente los polipéptidos que contienen diferentes enlazadores no deben considerarse como invenciones patentablemente distintas; además, resalta el solicitante que no se proporciona evidencia que sugiera como los diferentes enlazadores darían como resultado péptidos biespecíficos con propiedades diferentes para que se justifique un hallazgo de distinción patentable.

Con respecto a los documentos mencionados por el opositor como relevantes para afectar el nivel inventivo de la solicitud, el solicitante sostiene que la combinación de las referencias citadas no enseña todos y cada uno de los elementos de la reivindicación 1 ya que, ninguna de las referencias divulga o enseña las secuencias de las regiones variables mencionadas en la reivindicación, adicionalmente resalta el solicitante los resultados significativos logrados con los compuestos de la solicitud los cuales no pueden haber sido esperados razonablemente basándose en las referencias citadas.

Concluye la solicitante que ninguno de los documentos citados por el oponente ya sea en forma individual o en combinación, divulgan, enseñan o sugieren la presente invención, la cual es reclamada de manera totalmente clara y concisa y con pleno soporte en la descripción.

Respuesta de la Oficina

Con relación a los argumentos expuestos por la sociedad opositora con respecto a la falta de claridad, concisión y sustento de la solicitud señalados por el opositor, esta oficina considera que mediante las modificaciones realizadas por los solicitantes al capítulo reivindicatorio bajo el radicado N° NC2017/0002253 del 02 de octubre de 2018, se dan por superados los requerimientos de art. 30 expuestos en el oficio 8286 del 06 de julio de 2018.

En lo concerniente al argumento del opositor que señala la falta de unidad de invención del objeto reivindicado en la solicitud, esta oficina está de acuerdo con los solicitantes en que la estructura básica del anticuerpo reivindicado ha sido descrita en la reivindicación independiente por lo que, la adición o modificación de la estructura de la molécula con enlazadores peptídicos, pese a que genera estructuras diferentes no parece tener algún efecto en la unión a los epítopes TNF-alfa o IL23A, por lo que las variantes generadas mediante la modificación con enlazadores no corresponderían a invenciones distintas, en consecuencia la solicitud cumple con el art. 25 y tiene unidad de invención.

Con relación a las anterioridades referidas por el opositor:

Resolución N° 44679

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

- US 2007/0004909 A1 que se refiere a anticuerpos de tipo diacuerpos que comprenden dos cadenas polipeptídicas que se asocian para formar al menos dos sitios de unión al epítipo (resumen), en donde los epítopes de unión son CD32B y CD16 (Rev. 2),
- US 2011/0287032 A1 que enseña inmunoadhesinas Ig-CTLA4 que tienen como blanco CD80 y CD86 y comprenden una modificación de aminoácido seleccionada de T51N, A29H, M53Y, L61E (Rev. 1), y
- US 2013/0287775 A1 que divulga métodos y composiciones para el tratamiento de desórdenes inmunes, tales como cáncer, y enfermedades autoinmunes que se refiere a una terapia de combinación de un antagonista de IL23 y un antagonista de una citoquina seleccionada del grupo que consiste en IL-1B, TNF-alfa, IL-17A e IL-17F (resumen).

Esta oficina considera que ninguno de los documentos presentados en la oposición desvirtúa el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; en razón a que no divulgan una estructura como la descrita en la reivindicación independiente que comprenda secuencias para sus regiones variables de cadena ligera y pesada como las allí mencionadas y/o que tenga actividad biespecífica contra los antígenos IL23A y TNF-alfa.

Finalmente con relación al argumento del opositor que se refiere a la inexistencia de propiedades técnicas sorprendentes o de efecto técnico para el objeto reivindicado en la solicitud, esta oficina considera con base en las pruebas técnicas anexas en la solicitud que, los anticuerpos biespecíficos reclamados por los solicitantes presentan una solución inventiva al problema planteado ya que, las moléculas desarrolladas son capaces de unirse a TNF-alfa e IL23 con constantes de disociación (KD) en el intervalo picomolar (Tabla 3), inhiben la citotoxicidad inducida con TNF-alfa y sus moléculas de señalización dependiente (Tablas 5 a 8), tienen buenos estándares de pureza homogeneidad y estabilidad (Tabla 16) y tienen una vida útil prolongada, buena estabilidad coloidal y un buen potencial de formulación en altas concentraciones (Tabla 18, 20 y 23).

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por los solicitantes en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0002253 el 2 de octubre de 2018 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “COMPUESTOS BIESPECÍFICOS DIRIGIDOS A IL-23A Y TNF-ALFA”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“COMPUESTOS BIESPECÍFICOS DIRIGIDOS A IL-23A Y TNF-ALFA”

Clasificación IPC: C12P 21/08, C07K 16/24, A61K 38/19, A61K 39/395.

Resolución N° 44679

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

Reivindicaciones: 1 a 29 incluidas en el radicado bajo el No NC2017/0002253 el 2 de octubre de 2018, de acuerdo con el anexo 1.

Titulares: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH y MACROGENICS INC.

Domicilios: BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, INGELHEIM RHEINLAND-PFALZ, ALEMANIA y 9640 MEDICAL CENTER DRIVE ROCKVILLE, MD 20850, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Rachel Rebecca BARRETT, Sanjaya SINGH, Kathleen LAST-BARNEY, Daw-Tsun SHIH, Patricia GIBLIN, Scott BRODEUR, Nelamangala NAGARAJA y Leslie S. JOHNSON.

Prioridad N° 03/09/2014, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/045,498.

Solicitud internacional N°: PCT/US2015/048260 **Fecha:** 3 de septiembre de 2015.

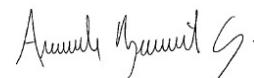
Vigente desde: 3 de septiembre de 2015 **Hasta:** 3 de septiembre de 2035.

ARTÍCULO TERCERO: Los titulares tendrán los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH y MACROGENICS INC., y en calidad de Opositores a LABORATORIOS LEGRAND S.A., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 10 de septiembre de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2019.09.10
17:01:57 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un compuesto biespecífico que comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, en el que:

(A) dicho primer polipéptido comprende:

- (i) un dominio variable de cadena ligera de una primera inmunoglobulina (VL1) específico para una primera proteína diana;
- (ii) un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina (VH2) específico para una segunda proteína diana; 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 diana;
- (ii) un dominio variable de cadena pesada de la primera inmunoglobulina (VH1) específico para dicha primera proteína diana;

en el que:

- (i) dichos VL1 y VH1 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha primera proteína diana;
- (ii) dichos VL2 y VH2 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha segunda proteína diana;
- (iii) 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 para la CH2 de un anticuerpo convencional; y
- (iv) dicha primera proteína diana es TNF-alfa y dicha segunda proteína diana es IL-23A o dicha primera proteína diana es IL-23A y dicha segunda proteína diana es TNF-alfa,

en el que:

- (i) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:2, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:1, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:7; o
- (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4 o 6, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3 o 5, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:7; o
- (iii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:8, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:7, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:2 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:1; o
- (iv) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:8, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:7, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 o 6 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3 o 5.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:7.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO: 6, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO: 5, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO: 8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO: 7.



Resolución N° 44679

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en (iv) dicho VL2 comprende la SEQ ID NO: 4, dicho VH2 comprende la SEQ ID NO: 3, dicho VL1 comprende la SEQ ID NO: 8 y dicho VH1 comprende la SEQ ID NO: 7.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en (iv) dicho VL2 comprende la SEQ ID NO: 6, dicho VH2 comprende la SEQ ID NO: 5, dicho VL1 comprende la SEQ ID NO: 8 y dicho VH1 comprende la SEQ ID NO: 7.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho primer polipéptido comprende además un primer enlazador entre dicho VL1 y dicho VH2 y dicho segundo polipéptido comprende además un segundo enlazador entre dicho VL2 y dicho VH1.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho primer enlazador o dicho segundo enlazador comprende la secuencia de aminoácidos GGGSGGG (SEQ ID NO: 9).
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho primer enlazador y dicho segundo enlazador comprenden la secuencia de aminoácidos GGGSGGG (SEQ ID NO: 9).
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que 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).
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que 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) y dicho primer polipéptido comprende además un tercer enlazador entre dicho VH2 y dicha CH1 y dicho segundo polipéptido comprende además un cuarto enlazador entre dicho VH1 y dicha CL.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho tercer enlazador comprende la secuencia de aminoácidos FNRGES (SEQ ID NO: 11).
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho cuarto enlazador comprende la secuencia de aminoácidos VEPKSS (SEQ ID NO: 12).
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho tercer enlazador comprende la secuencia de aminoácidos FNRGES (SEQ ID NO: 11) y dicho cuarto enlazador comprende la secuencia de aminoácidos VEPKSS (SEQ ID NO: 12).
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho tercer enlazador o dicho cuarto enlazador comprende la secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO: 10).
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho tercer enlazador y dicho cuarto enlazador comprenden la secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO: 10).
16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha región constante de cadena pesada (CH2) comprende una alanina en las

Resolución N° 44679

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

posiciones 234 y una alanina en las posiciones 235, numeradas de acuerdo con el índice EU tal como en Kabat para la CH2 de un anticuerpo convencional.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que 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 IgG1 o IgG4.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la región bisagra comprende la secuencia de aminoácidos EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 40).

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho compuesto comprende dos de dicho primer polipéptido y dos de dicho segundo polipéptido.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

(i) 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;

(ii) 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;

(iii) 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;

(iv) 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;

(v) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22;

(vi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24;

(vii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26;

(viii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28;

(ix) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30;

(x) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32;

(xi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34;

o

(xii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dicho compuesto comprende dos de dicho primer polipéptido y dos de dicho segundo polipéptido.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, en el que dicho compuesto comprende dos de dicho primer polipéptido y dos de dicho segundo polipéptido, en el que cada uno de dicho primer polipéptido comprende una CH1, una CH2 y una CH3 y cada



Resolución N° 44679

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

uno de dicho segundo polipéptido comprende una CL y en el que la CH2 y la CH3 de uno del primer polipéptido se asocia a la CH2 y la CH3 del otro del primer polipéptido y la CH1 de cada primer polipéptido se asocia a la CL de dicho segundo polipéptido para formar una molécula tetraivalente.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

24. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

25. Un vector que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 24.

26. El vector de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende además un promotor unido de manera operativa a dicho ácido nucleico.

27. Una célula que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 24 o un vector de acuerdo con la reivindicación 25 o la reivindicación 26.

28. Un método para producir un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 que comprende (i) obtener una célula que comprende un ácido nucleico o vector que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 27; y (ii) cultivar dicha célula bajo condiciones que resulten en la expresión del polipéptido codificado por dicho ácido nucleico por dicha célula.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, que comprende además aislar y purificar dicho polipéptido de dicha célula o de un cultivo que contenga dicha célula.

