

P-13822

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0007123**
Solicitud de patente a nombre de **DYAX CORP.**

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 la sociedad DYAX CORP., domiciliada en Massachusetts, Estados Unidos de América, Solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **14501** notificado electrónicamente el 05 de diciembre de 2018, y teniendo en cuenta la solicitud de prórroga por treinta (30) días presentada el 25 de febrero de 2019, atentamente me permito informar 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, se realizan las siguientes modificaciones:

1. 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 cuatro (34) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se especificaron las secuencias de los CDR en la reivindicación 1.
- 1.2 Se modificó la reivindicación 8.
- 1.3 Se modificó la reivindicación 11.
- 1.4 Se modificó la reivindicación 18.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir 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 de claridad planteadas por el Examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 de 2016.

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

3. Claridad de la solicitud

El Solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo 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.

3.1 El Examinador objetó la reivindicación 1, alegando que ésta no es clara porque sólo se proporcionan las secuencias para las regiones variables de la cadena ligera y pesada, mientras que la reivindicación 1 recita CDR sin secuencias para las CDR.

Aunque el Solicitante no está de acuerdo con la objeción en mención y con el fin de avanzar en el trámite, se informa que se modificó la reivindicación 1 para recitar las secuencias de los CDR. Por lo tanto, la objeción realizada ha sido superada.

3.2 El Examinador objetó las reivindicaciones 1, 6 y 7 indicando que las reivindicaciones no son concisas. Específicamente, el Examinador indicó que las reivindicaciones incluyen hasta seis posibles opciones de secuencias para la región variable de la cadena pesada y hasta tres posibles opciones de secuencias para la región variable de la cadena ligera, cuando, según el capítulo descriptivo, el segundo anticuerpo sólo puede comprender una secuencia para su cadena ligera de región variable y una secuencia para su región variable de cadena pesada.

En dicho respecto, el Solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo. Las combinaciones de las calicreínas plasmáticas y las secuencias V_H y V_L del Factor XIIa en las reivindicaciones estudiadas están respaldadas por los ejemplos de anticuerpos biespecíficos incluidos en los Ejemplos 1-4. Específicamente, los

ejemplos de anticuerpos biespecíficos comprenden al menos las siguientes combinaciones de calicreína plasmática y secuencias V_H y V_L del Factor XIIa:

Anticuerpo	Calicreína Plasmática		Factor XIIa	
	V _H	V _L	V _H	V _L
X0122-A01, C01	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 5
X0120-E01, G01	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 6
X0121-A02, C01	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 7
X0121-E01, G01	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 8
X0120-A01, C01	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 4	SEQ ID NO: 8
620I-X0173-A11	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 127
620I-X0173-C07	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 124	SEQ ID NO: 128
620I-X0173-E07	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 129
620I-X0173-G11	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 130
620I-X0179-A09	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 127
620I-X0179-C01	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 127
620I-X0179-E05	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 124	SEQ ID NO: 127
620I-X0179-G05	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 124	SEQ ID NO: 127
620I-X0180-E07	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 127
620I-X0180-G03	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 127
620I-X0180-A05	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 127
620I-X0180-C11	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 127

Como resultado, un experto en la técnica hubiera entendido que cualquier combinación de las opciones de secuencia citadas (un par de un anticuerpo anti-pKal y un anticuerpo anti-FXIIa) está respaldada por la solicitud. Por lo tanto, la recitación sin especificar pares específicos es concisa. De este modo, el Solicitante solicita respetuosamente que la objeción en cuestión sea retirada.

3.3 El Examinador objetó la reivindicación 8 alegando que ésta no es concisa y no está respaldada por la descripción, ya que se refiere a dos opciones para las conformaciones estructurales de las cuatro cadenas del anticuerpo biespecífico, mientras que la descripción supuestamente sólo respalda una conformación.

Aunque el Solicitante no está de acuerdo con la objeción en mención y con el fin de avanzar en el trámite, se informa que se modificó la reivindicación 8 para recitar la conformación estructural probada en los Ejemplos. Por consiguiente, la objeción realizada ha sido superada.

3.4 El Examinador objetó la reivindicación 11 alegando que ésta no es clara porque no se especifica la posición de un residuo de lisina del C-terminal de la cadena pesada.

Aunque el Solicitante no está de acuerdo con la objeción en mención y con el fin de avanzar en el trámite, se informa que se modificó la reivindicación 11 para recitar “*el residuo de lisina más cercano al extremo C-terminal*” y además que el residuo se elimina o muta a una glicina. El Solicitante considera que esta modificación

obvia la objeción. De esta manera, se solicita respetuosamente que la objeción en cuestión sea retirada.

- 3.5 El Examinador objetó la reivindicación 18 y alega que ésta no es concisa y no está respaldada por la descripción porque sólo se han explorado las estructuras en las que el anticuerpo de una sola cadena (segundo anticuerpo) se une a la región C-terminal de la V_H del primer anticuerpo.

Aunque el Solicitante no está de acuerdo con la objeción en mención y con el fin de avanzar en el trámite, se informa que se modificó la reivindicación en cuestión para recitar que el V_H está fusionado con el C-terminal de la V_L. Esta objeción es por lo tanto discutible.

- 3.6 El Examinador objetó las reivindicaciones 25-32 y alega que las reivindicaciones no son claras porque el preámbulo de la reivindicación 25 se refiere a dos objetos (ácido nucleico aislado o conjunto de ácidos nucleicos), mientras que la reivindicación se refiere a un objeto plural (secuencia de nucleótidos).

En respuesta a ello, el Solicitante manifiesta su completo desacuerdo. Las reivindicaciones cubren un ácido nucleico aislado o conjunto de ácidos nucleicos que comprende una primera secuencia de nucleótidos y una segunda secuencia de nucleótidos. Por lo tanto, las reivindicaciones cubren un solo ácido nucleico que comprende la primera secuencia de nucleótidos y la segunda secuencia de nucleótidos y también cubre un conjunto de ácidos nucleicos que comprende la primera secuencia de nucleótidos y la segunda secuencia de nucleótidos (en moléculas de ácido nucleico separadas), lo cual es fácilmente entendido por una persona versada en la técnica a la luz de sus conocimientos estándar y con base en la descripción inicialmente presentada. Por lo tanto, las reivindicaciones en cuestión son claras.

- 3.7 Por último, es de mencionar que las modificaciones realizadas se encuentran soportadas en las reivindicaciones originales, así como en las Páginas 17 a 19 de la solicitud PCT correspondiente.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que treinta y cuatro (34) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Novedad y Nivel Inventivo

De acuerdo con el oficio que se responde, una vez consultadas las fuentes de información accedidas por la Oficina de Patentes, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la presente solicitud. De esta manera, la presente invención cumple las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486/00.

Es así como a la luz de las modificaciones realizadas y de la evaluación positiva de la patentabilidad, se solicita respetuosamente se continúe el trámite de la presente solicitud y se emita la concesión de la misma.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor Examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al Examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos”*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Director,


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

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por treinta y cuatro (34) reivindicaciones.
- Comprobante de pago de tasa correspondiente a nuevo examen de patentabilidad.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo biespecífico, que comprende un primer anticuerpo que se une a calicreína del plasma, y un segundo anticuerpo que se une al Factor XIIa; en donde el primer anticuerpo comprende:
 - a) una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende un CDR1 que comprende la secuencia HYIMM, un CDR2 que comprende la secuencia GIYSSGGITVYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia RRIGVPRRDEFDI; y
 - b) una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera (V_L) que comprende un CDR1 que comprende la secuencia RASQSISSWLA, un CDR2 que comprende la secuencia KASTLES, y un CDR3 que comprende la secuencia QQYNTYWT; yen donde el segundo anticuerpo comprende
 - c) una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende
 - i. un CDR1 que comprende la secuencia GYIMA, un CDR2 que comprende la secuencia YIYPSGGITVYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia QRYRGPKYYYYMDV,
 - ii. un CDR1 que comprende la secuencia FYSMH, un CDR2 que comprende la secuencia RIYPSGGVTKYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia QRYRGPKYYYYMDV,
 - iii. un CDR1 que comprende la secuencia QYVMH, un CDR2 que comprende la secuencia SIWPSGGHTRYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia QRYRGPKYYYYMDV,
 - iv. un CDR1 que comprende la secuencia WYVMH, un CDR2 que comprende la secuencia SIYPSGGKTSYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia QRYRGPKYYYYMDV,
 - v. un CDR1 que comprende la secuencia WYSMH, un CDR2 que comprende la secuencia VIYPSGGKTRYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia QRYRGPKYYYYMDV, o
 - vi. un CDR1 que comprende la secuencia HYVMH, un CDR2 que comprende la secuencia SIYPSGGLTKYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia QRYRGPKYYYYMDV; y
 - d) una región variable de cadena ligera (V_L) que comprende:

- i. un CDR1 que comprende la secuencia RSSQSLLHSNGYNYLD, un CDR2 que comprende la secuencia LGSNRAS, y un CDR3 que comprende la secuencia MQALQTPWT,
 - ii. un CDR1 que comprende la secuencia RSSQSLLHRNGHNYLD, un CDR2 que comprende la secuencia LGSNRAS y un CDR3 que comprende la secuencia MQALQART,
 - iii. un CDR1 que comprende la secuencia RSSQSLLHSNGYNYLD, un CDR2 que comprende la secuencia LGSNRAS, y un CDR3 que comprende la secuencia MQALQTRT,
 - iv. un CDR1 que comprende la secuencia RSSQSLLHSNGYNYLD, un CDR2 que comprende la secuencia LGSNRAS, y un CDR3 que comprende la secuencia MQALQTPRT, o
 - v. un CDR1 que comprende la secuencia RSSQSLLHSNGYNYLD, un CDR2 que comprende la secuencia LGSNRAS y un CDR3 que comprende la secuencia MQALQTPWT.
2. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en donde la V_H del primer anticuerpo comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1.
3. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 2, en donde la cadena pesada del primer anticuerpo comprende la secuencia de aminoácidos de residuos 20-470 de SEQ ID NO: 9.
4. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 3, en donde la cadena pesada del primer anticuerpo comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9, 149, o 150.
5. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la V_L del segundo anticuerpo comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2.
6. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la V_H del segundo anticuerpo comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs:3, 4, y 123-126.
7. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la V_L del segundo anticuerpo comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs:5-8 y 127.

8. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el anticuerpo biespecífico comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, en donde:
el primer polipéptido comprende la cadena ligera del primer anticuerpo, la cadena ligera que comprende la V_L del primer anticuerpo y una región constante de cadena ligera (C_L); y el segundo polipéptido comprende la cadena pesada del primer anticuerpo, la cadena pesada que comprende la V_H del primer anticuerpo y una región constante de cadena pesada (C_H), en donde el segundo polipéptido además comprende el segundo anticuerpo, el cual es un anticuerpo de una sola cadena y se ubica en el C-terminal del segundo polipéptido.
9. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 8, en donde en ya sea (i) o (ii), el anticuerpo de una sola cadena se ubica en el C-terminal del segundo polipéptido.
10. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde el primer anticuerpo es una IgG.
11. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 10, en donde la IgG comprende una cadena pesada mutada, que, en comparación con la contraparte de tipo natural, tiene el residuo de lisina más cercano al extremo C-terminal eliminado o mutado por una glicina.
12. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 11, en donde la cadena pesada del segundo anticuerpo contiene un residuo de glicina C-terminal, en lugar de un residuo de lisina.
13. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el segundo anticuerpo no contiene un motivo KR en su C-terminal.
14. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el anticuerpo biespecífico es tetravalente.
15. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 8-14, en donde en (i), el segundo polipéptido comprende un péptido entre la cadena pesada del primer anticuerpo y el segundo anticuerpo, o en donde en (ii), el segundo polipéptido comprende un péptido entre la cadena pesada del segundo anticuerpo y el primer anticuerpo.

16. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 15, en donde el péptido es un enlazador peptídico que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22 (SGGGS).
17. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 8-16, en donde la C_L de ya sea el primer anticuerpo o el segundo anticuerpo es una cadena ligera kappa o una cadena ligera lambda.
18. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 8-17, en donde en el anticuerpo de una sola cadena como aquel en ya sea (i) o (ii), la V_H se fusiona al C-terminal de la V_L.
19. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 18, en donde el anticuerpo de una sola cadena comprende un péptido entre las regiones V_H y V_L.
20. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 19, en donde el péptido es un enlazador peptídico que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 ((G₄S)₄).
21. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en donde un enlace disulfuro se forma entre la cadena V_H y la cadena V_L en el anticuerpo de una sola cadena.
22. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 21, en donde el enlace disulfuro se forma entre C₄₄ en la cadena V_H y C₁₀₀ en la cadena V_L.
23. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 8-22, en donde el primer polipéptido comprende la cadena ligera del primer anticuerpo, la cadena ligera que comprende la V_L del primer anticuerpo y una región constante de cadena ligera (C_L) del primer anticuerpo; y el segundo polipéptido comprende la cadena pesada del primer anticuerpo, la cadena pesada que comprende la V_H del primer anticuerpo y una región constante de cadena pesada (C_H) del primer anticuerpo, en donde el segundo polipéptido además comprende el segundo anticuerpo, el cual es un anticuerpo de una sola cadena y se ubica en el C-terminal del segundo polipéptido.
24. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 23, en donde el primer

polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10 y el segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs: 11-20, 47-50, 141-148, y 151-158.

25. Un ácido nucleico aislado o conjunto de ácidos nucleicos, que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica el primer polipéptido expuesto en cualquiera de las reivindicaciones 8-24 y una segunda secuencia de nucleótidos que codifica el segundo polipéptido expuesto en cualquiera de las reivindicaciones 8-24.
26. El ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 25, en donde la primera y segunda secuencias de nucleótidos se ubican en dos moléculas de ácido nucleico separadas.
27. El ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 26, en donde la primera y segunda secuencias de nucleótidos nucleicas se ubican en una molécula de ácido nucleico.
28. El ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de cualquiera de las reivindicaciones 25-27, el cual es un conjunto de vectores que comprenden un primer vector que comprende la primera secuencia de nucleótidos y un segundo vector que comprende la segunda secuencia de nucleótidos.
29. El ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 28, en donde el primer y segundo vectores son vectores de expresión, en los cuales la primera y segunda secuencias de nucleótido están cada una en unión operable a un promotor.
30. El ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 29, el cual es un vector que comprende tanto la primera como la segunda secuencias de nucleótidos.
31. El ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 30, en donde el vector es un vector de expresión, en el cual la primera y segunda secuencias de nucleótidos están en unión operable a un promotor común o diferentes promotores.
32. Una célula hospedera recombinante o conjunto de células hospederas

recombinantes, que comprende el ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de cualquiera de las reivindicaciones 25-31.

33. Un método para preparar un anticuerpo biespecífico, que comprende:
cultivar la célula hospedera recombinante o conjunto de células hospederas de la reivindicación 32 bajo condiciones que permitan la expresión del primer polipéptido y el segundo polipéptido; y
aislar el anticuerpo biespecífico que comprende el primer polipéptido y el segundo polipéptido.
34. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde la célula hospedera recombinante comprende un vector de expresión que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica el primer polipéptido y una segunda secuencia de nucleótidos que codifica el segundo polipéptido.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0007123
Recibo: 19-29232
Fecha: 12/04/2019

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 277672
CUS: 435482044

Patente PCT
ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS CONTRA CALICREÍNA Y FACTOR XII DEL PLASMA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo biespecífico, que comprende un primer anticuerpo que se une a calicreína del plasma, y un segundo anticuerpo que se une al Factor XIIa; en donde el primer anticuerpo comprende:
 - a) una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende un CDR1 que comprende la secuencia HYIMM, un CDR2 que comprende la secuencia GIYSSGGITVYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia RRIGVPRRDEFDI; y
 - b) una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera (V_L) que comprende un CDR1 que comprende la secuencia RASQSISSWLA, un CDR2 que comprende la secuencia KASTLES, y un CDR3 que comprende la secuencia QQYNTYWT; yen donde el segundo anticuerpo comprende
 - c) una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende
 - i. un CDR1 que comprende la secuencia GYIMA, un CDR2 que comprende la secuencia YIYPSGGITVYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia QRYRGPKYYYYMDV,
 - ii. un CDR1 que comprende la secuencia FYSMH, un CDR2 que comprende la secuencia RIYPSGGVTKYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia QRYRGPKYYYYMDV,
 - iii. un CDR1 que comprende la secuencia QYVMH, un CDR2 que comprende la secuencia SIWPSGGHTRYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia QRYRGPKYYYYMDV,
 - iv. un CDR1 que comprende la secuencia WYVMH, un CDR2 que comprende la secuencia SIYPSGGKTSYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia QRYRGPKYYYYMDV,
 - v. un CDR1 que comprende la secuencia WYSMH, un CDR2 que comprende la secuencia VIYPSGGKTRYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia QRYRGPKYYYYMDV, o
 - vi. un CDR1 que comprende la secuencia HYVMH, un CDR2 que comprende la secuencia SIYPSGGLTKYADSVKG, y un CDR3 que comprende la secuencia QRYRGPKYYYYMDV; y
 - d) una región variable de cadena ligera (V_L) que comprende:

- i. un CDR1 que comprende la secuencia RSSQSLLHSNGYNYLD, un CDR2 que comprende la secuencia LGSNRAS, y un CDR3 que comprende la secuencia MQALQTPWT,
 - ii. un CDR1 que comprende la secuencia RSSQSLLHRNGHNYLD, un CDR2 que comprende la secuencia LGSNRAS y un CDR3 que comprende la secuencia MQALQART,
 - iii. un CDR1 que comprende la secuencia RSSQSLLHSNGYNYLD, un CDR2 que comprende la secuencia LGSNRAS, y un CDR3 que comprende la secuencia MQALQTRT,
 - iv. un CDR1 que comprende la secuencia RSSQSLLHSNGYNYLD, un CDR2 que comprende la secuencia LGSNRAS, y un CDR3 que comprende la secuencia MQALQTPRT, o
 - v. un CDR1 que comprende la secuencia RSSQSLLHSNGYNYLD, un CDR2 que comprende la secuencia LGSNRAS y un CDR3 que comprende la secuencia MQALQTPWT.
2. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en donde la V_H del primer anticuerpo comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1.
3. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 2, en donde la cadena pesada del primer anticuerpo comprende la secuencia de aminoácidos de residuos 20-470 de SEQ ID NO: 9.
4. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 3, en donde la cadena pesada del primer anticuerpo comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9, 149, o 150.
5. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la V_L del segundo anticuerpo comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2.
6. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la V_H del segundo anticuerpo comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs:3, 4, y 123-126.
7. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la V_L del segundo anticuerpo comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs:5-8 y 127.

8. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el anticuerpo biespecífico comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, en donde:

el primer polipéptido comprende la cadena ligera del primer anticuerpo, la cadena ligera que comprende la V_L del primer anticuerpo y una región constante de cadena ligera (C_L); y el segundo polipéptido comprende la cadena pesada del primer anticuerpo, la cadena pesada que comprende la V_H del primer anticuerpo y una región constante de cadena pesada (C_H), en donde el segundo polipéptido además comprende el segundo anticuerpo, el cual es un anticuerpo de una sola cadena y se ubica en el C-terminal del segundo polipéptido.
9. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 8, en donde en ya sea (i) o (ii), el anticuerpo de una sola cadena se ubica en el C-terminal del segundo polipéptido.
10. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde el primer anticuerpo es una IgG.
11. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 10, en donde la IgG comprende una cadena pesada mutada, que, en comparación con la contraparte de tipo natural, tiene el residuo de lisina más cercano al extremo C-terminal eliminado o mutado por una glicina.
12. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 11, en donde la cadena pesada del segundo anticuerpo contiene un residuo de glicina C-terminal, en lugar de un residuo de lisina.
13. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el segundo anticuerpo no contiene un motivo KR en su C-terminal.
14. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el anticuerpo biespecífico es tetravalente.
15. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 8-14, en donde en (i), el segundo polipéptido comprende un péptido entre la cadena pesada del primer anticuerpo y el segundo anticuerpo, o en donde en (ii), el segundo polipéptido comprende un péptido entre la cadena pesada del segundo anticuerpo y el primer anticuerpo.

16. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 15, en donde el péptido es un enlazador peptídico que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22 (SGGGS).
17. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 8-16, en donde la C_L de ya sea el primer anticuerpo o el segundo anticuerpo es una cadena ligera kappa o una cadena ligera lambda.
18. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 8-17, en donde en el anticuerpo de una sola cadena como aquel en ya sea (i) o (ii), la V_H se fusiona al C-terminal de la V_L.
19. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 18, en donde el anticuerpo de una sola cadena comprende un péptido entre las regiones V_H y V_L.
20. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 19, en donde el péptido es un enlazador peptídico que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 ((G₄S)₄).
21. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en donde un enlace disulfuro se forma entre la cadena V_H y la cadena V_L en el anticuerpo de una sola cadena.
22. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 21, en donde el enlace disulfuro se forma entre C₄₄ en la cadena V_H y C₁₀₀ en la cadena V_L.
23. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 8-22, en donde el primer polipéptido comprende la cadena ligera del primer anticuerpo, la cadena ligera que comprende la V_L del primer anticuerpo y una región constante de cadena ligera (C_L) del primer anticuerpo; y el segundo polipéptido comprende la cadena pesada del primer anticuerpo, la cadena pesada que comprende la V_H del primer anticuerpo y una región constante de cadena pesada (C_H) del primer anticuerpo, en donde el segundo polipéptido además comprende el segundo anticuerpo, el cual es un anticuerpo de una sola cadena y se ubica en el C-terminal del segundo polipéptido.
24. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 23, en donde el primer

polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10 y el segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs: 11-20, 47-50, 141-148, y 151-158.

25. Un ácido nucleico aislado o conjunto de ácidos nucleicos, que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica el primer polipéptido expuesto en cualquiera de las reivindicaciones 8-24 y una segunda secuencia de nucleótidos que codifica el segundo polipéptido expuesto en cualquiera de las reivindicaciones 8-24.
26. El ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 25, en donde la primera y segunda secuencias de nucleótidos se ubican en dos moléculas de ácido nucleico separadas.
27. El ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 26, en donde la primera y segunda secuencias de nucleótidos nucleicas se ubican en una molécula de ácido nucleico.
28. El ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de cualquiera de las reivindicaciones 25-27, el cual es un conjunto de vectores que comprenden un primer vector que comprende la primera secuencia de nucleótidos y un segundo vector que comprende la segunda secuencia de nucleótidos.
29. El ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 28, en donde el primer y segundo vectores son vectores de expresión, en los cuales la primera y segunda secuencias de nucleótido están cada una en unión operable a un promotor.
30. El ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 29, el cual es un vector que comprende tanto la primera como la segunda secuencias de nucleótidos.
31. El ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 30, en donde el vector es un vector de expresión, en el cual la primera y segunda secuencias de nucleótidos están en unión operable a un promotor común o diferentes promotores.
32. Una célula hospedera recombinante o conjunto de células hospederas

recombinantes, que comprende el ácido nucleico o conjunto de ácidos nucleicos de cualquiera de las reivindicaciones 25-31.

33. Un método para preparar un anticuerpo biespecífico, que comprende:
cultivar la célula hospedera recombinante o conjunto de células hospederas de la reivindicación 32 bajo condiciones que permitan la expresión del primer polipéptido y el segundo polipéptido; y
aislar el anticuerpo biespecífico que comprende el primer polipéptido y el segundo polipéptido.
34. El método de conformidad con la reivindicación 33, en donde la célula hospedera recombinante comprende un vector de expresión que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica el primer polipéptido y una segunda secuencia de nucleótidos que codifica el segundo polipéptido.