

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 Burlington, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **10619** notificado por comunicación electrónica el 26 de julio de 2017 y relacionado con requerimientos formales de la solicitud, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos en respuesta a dichos requerimientos, con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486/00 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite.

1. Poder

Primeramente, de acuerdo con lo requerido, me permito acompañar con este escrito el poder conferido por el solicitante, **DYAX CORP.**, el cual me faculta para ratificar las actuaciones surtidas en este expediente y representarla en el presente trámite. De esta forma, me permito informar que la presente solicitud se ajusta a las disposiciones del Artículo 26 de la Decisión 486/00.

2. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Por otra parte, me permito mencionar que es deseo del solicitante presentar junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 34 reivindicaciones y reemplaza al originalmente presentado, el cual contempla, principalmente, la modificación de la definición de los anticuerpos biespecíficos reclamados para caracterizarlos mediante sus secuencias de CDR; y la eliminación de la materia no patentable señalada por el examinador.

En cuanto a estas modificaciones, me permito resaltar que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y fueron realizadas con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en el oficio arriba mencionado.

Por otro lado, con relación al número de reivindicaciones, me permito comentar que no se adjunta recibo de pago de tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado.

3. Claridad, concisión y soporte del capítulo reivindicatorio

En este sentido, con respecto a las objeciones de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio planteadas por el examinador en el oficio arriba mencionado, amablemente me permito manifestar que mediante las nuevas reivindicaciones quedan subsanadas dichas objeciones, toda vez que la presente invención se reclama de manera clara, concisa y con pleno soporte en la descripción de la presente solicitud. En particular, frente a cada objeción planteada por el examinador, me permito manifestar lo siguiente:

3.1. *«El objeto de la reivindicación 1 no es claro ni conciso puesto que no define estructuralmente el anticuerpo biespecífico, además, menciona que “en donde uno de los primeros y segundos anticuerpos se une a calicreína del plasma (pKal) y el otro anticuerpo se une a Factor XII”, lo cual es considerado un resultado a alcanzar y no define el anticuerpo, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere a la solicitante caracterizar el anticuerpo biespecífico estructuralmente, es decir, por medio de las SEQ ID N° de la cadena pesada y las SEQ ID N° de la cadena liviana de cada anticuerpo o las SEQ ID N° de los 6 CDRS correspondientes a cada anticuerpo.»*

3.2. *«El objeto de las reivindicaciones 3 a 8, 34, 39, 43, 45 no es claro puesto que menciona “porque el primer anticuerpo une pKal y el segundo anticuerpo une Factor XII”, “porque uno de los primeros y segundo anticuerpos unen calicreína plasma activa (pKal) y/o el otro anticuerpo une Factor XII activo (FXIIa), “una cadena pesada mutada, que, en comparación con la contraparte de tipo natural, tiene el residuo de lisina de terminal C eliminado o mutado”, “un residuo de glicina de terminal C, en lugar de un residuo de lisina”, “no contiene un motivo KR en su terminal C”, “un primer anticuerpo se une a calicreína del plasma (pKal) y un segundo anticuerpo que se une al Factor XIIa”, “en unión operable a un promotor”, “codifica un primer polipéptido”, los cuales son considerados resultados a alcanzar y no definen el anticuerpo, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere a la solicitante caracterizar el anticuerpo biespecífico estructuralmente, es decir, por medio de las SEQ ID N° de las cadenas pesadas y ligeras de cada anticuerpo o las secuencias de los 6 CDRs de cada anticuerpo, realizando la respectiva aclaración de cuál de los anticuerpos se une a un antígeno específico, lo cual se encuentre debidamente soportado en el capítulo descriptivo.»*

Con respecto a los anteriores señalamientos, me permito indicar que las nuevas reivindicaciones fueron modificadas para definir los anticuerpos biespecíficos reclamados

mediante sus CDRs correspondientes. De esta manera, me permito solicitar que las objeciones a este respecto sean retiradas.

3.3. *«El objeto de la reivindicación 10 y 16 no es claro puesto que menciona “ligador péptido” lo cual es la función del péptido. Se le sugiere al solicitante caracterizar el péptido, por medio de la SEQ ID N° respectiva que tenga sustento en el capítulo descriptivo.»*

En cuanto a lo anterior, me permito indicar que en la nueva reivindicación 16 se especifica la secuencia respectiva del enlazador peptídico que la presente invención comprende. Por tanto, me permito solicita a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.4. *«El objeto de las reivindicaciones 35 a 38 no es claro puesto que hace referencia a la expresión “y/o” lo cual es impreciso y no permite distinguir el objeto de la solicitud del estado de la técnica. Se le sugiere a la solicitante mencionar específicamente las SEQ ID N° que conforman el anticuerpo biespecífico.»*

En relación con la expresión «y/o», me permito indicar que fue eliminada de todo el nuevo capítulo reivindicatorio. Por tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

3.5. *«El objeto de la reivindicación 46 no es clara ni concisa puesto que menciona una composición mencionando que comprende “i) un anticuerpo biespecifico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-38, o ácido nucleico o conjunto de ácido nucleico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 39 a 45 y ii) un portador farmacéuticamente aceptable”, lo cual genera una cantidad de posibilidades aún no exploradas por la solicitante. Se le sugiere a la solicitante caracterizar la composición por el principal ingrediente activo, componentes y proporciones de los mismos.»*

En conexión con lo anterior, me permito señalar que la reivindicación de composición objetada por el examinador fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio. Por tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

3.6. *«El objeto de la reivindicación 49 no es claro puesto que menciona una célula hospedera, lo cual puede dar lugar a materia no patentable. Se le sugiere a la solicitante encabezar la reivindicación como “línea celular”.»*

A este respecto, me permito manifestar que en el nuevo capítulo reivindicatorio se ha especificado que las células hospederas reclamadas son recombinantes, es decir, ya no se da lugar a materia no patentable. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

Por otra parte, en relación con los señalamientos del examinador en cuanto a que: *«El uso de la(s) reivindicación(es) 52 a 54 no es patentable, de acuerdo con el Art. 14, puesto que hace referencia al uso de la composición farmacéutica o al uso del anticuerpo biespecífico.»*; y que: *«El objeto de las reivindicaciones 47, 48, 52 y 53 no es patentable de acuerdo con el art. 20 D 486, toda vez que hace referencia al método para tratar una enfermedad con la administración de una composición.»*, me permito indicar que dichas reivindicaciones fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Por tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

En consecuencia, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, que incluye 34 reivindicaciones, cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

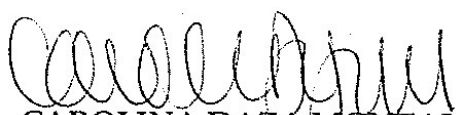
4. Anexos

Finalmente, adjunto al presente memorial me permito presentar:

- Nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 34 reivindicaciones.
- Documento de poder.

De esta manera, habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el Oficio No. 10619 notificado por comunicación electrónica el 26 de julio de 2017, solicito atentamente sea tomada 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

P-13822

Nuevo capítulo reivindicatorio

Noviembre 24, 2017

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 una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende las mismas CDRs como aquellas en SEQ ID NO:1 y una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera (V_L) que comprende las mismas CDRs como aquellas en SEQ ID NO:2; y

en donde el segundo anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende las mismas CDRs como aquellas en cualquiera de SEQ ID NOs:3, 4, y 123-126; y una región variable de cadena ligera (V_L) que comprende las mismas CDRs como aquellas en cualquiera de SEQ ID NOs:5-8 y 127.

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:

(i) 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 primer polipéptido o el segundo polipéptido además comprende el segundo anticuerpo, el cual es un anticuerpo de una sola cadena y se ubica en el C-terminal de ya sea el primer polipéptido o el segundo polipéptido; o

(ii) el primer polipéptido comprende la cadena ligera del segundo anticuerpo, la cadena ligera que comprende la V_L del segundo anticuerpo y una región constante de cadena ligera (C_L); y el segundo polipéptido comprende la cadena pesada del segundo anticuerpo, la cadena pesada que comprende la V_H del segundo anticuerpo y una región constante de cadena pesada (C_H), en donde el primer polipéptido o el segundo polipéptido además comprende el primer anticuerpo, el cual es un anticuerpo de una sola cadena y se ubica en el C-terminal de ya sea el primer polipéptido o el 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 C-terminal eliminado o mutado.

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 N-terminal de la V_L o 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 una 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 de ya sea el 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.

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

DYAX CORP.

DYAX CORP.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

an organization existing under the laws of
the state of Delaware, USA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **55 Network Drive Burlington, MA 01803-2756, Estados Unidos de America**

and in present execution of its business activity, **55 Network Drive Burlington, MA 01803-2756, 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: **PCT/US2015/068238**

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: **PCT/US2015/068238**

- 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.

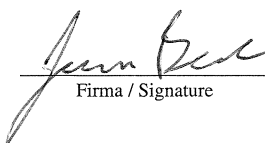
- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, 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.

Dado y firmado en

Granted and signed at **Lexington, Massachusetts**

a los días de

on this **30** day of **August** of **2017**


Firma / Signature

Jason Baranski, Director

P-13822

Nuevo capítulo reivindicatorio

Noviembre 24, 2017

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 una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende las mismas CDRs como aquellas en SEQ ID NO:1 y una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera (V_L) que comprende las mismas CDRs como aquellas en SEQ ID NO:2; y

en donde el segundo anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende las mismas CDRs como aquellas en cualquiera de SEQ ID NOs:3, 4, y 123-126; y una región variable de cadena ligera (V_L) que comprende las mismas CDRs como aquellas en cualquiera de SEQ ID NOs:5-8 y 127.

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:

(i) 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 primer polipéptido o el segundo polipéptido además comprende el segundo anticuerpo, el cual es un anticuerpo de una sola cadena y se ubica en el C-terminal de ya sea el primer polipéptido o el segundo polipéptido; o

(ii) el primer polipéptido comprende la cadena ligera del segundo anticuerpo, la cadena ligera que comprende la V_L del segundo anticuerpo y una región constante de cadena ligera (C_L); y el segundo polipéptido comprende la cadena pesada del segundo anticuerpo, la cadena pesada que comprende la V_H del segundo anticuerpo y una región constante de cadena pesada (C_H), en donde el primer polipéptido o el segundo polipéptido además comprende el primer anticuerpo, el cual es un anticuerpo de una sola cadena y se ubica en el C-terminal de ya sea el primer polipéptido o el 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 C-terminal eliminado o mutado.

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 N-terminal de la V_L o 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 una 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 de ya sea el 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.