

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0008461**, solicitud de patente de invención a favor de **NOVO NORDISK A/S** Título: **ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS PROCOAGULANTES QUE SE UNEN AL FIX/FIXa Y AL FX/FXa Y COMPOSICIÓN QUE LOS COMPRENDE**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 17578 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 28 de octubre de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Título

i) En primer lugar, con relación al título de la solicitud y siguiendo la amable sugerencia del Examinador, me permito resaltar que el título de la presente invención ha sido modificado al siguiente:

“ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS PROCOAGULANTES QUE SE UNEN AL FIX/FIXa Y AL FX/FXa Y COMPOSICIÓN QUE LOS COMPRENDE”.

ii) Considerando lo anterior, me permito manifestar que las objeciones al respecto ha sido superadas, ya que el título de la invención refleja claramente el objeto descrito por la solicitud y más aún el alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo anterior, de manera atenta, solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.

2. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Las reivindicaciones 2, 3, 4, 5 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta.

- La reivindicación 1 ha sido modificada para eliminar la referencia a: *“capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX”* y *“el primer sitio de unión a antígeno es capaz de unirse a un epítipo que comprende los residuos de aminoácidos R338 y K341 de FIX/FIXa, y el segundo sitio de unión a antígeno es capaz de unirse a un epítipo que comprende los residuos de aminoácidos R113, Y230, K420, D423, R424 y K427 de FX/FIXa”*.

Adicionalmente, ahora se especifica lo siguiente:

“a) el primer sitio de unión a antígeno de dicho anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un dominio variable de cadena pesada que es al menos 96 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO: 177 y un dominio variable de cadena ligera que es al menos 96 % idénticos a la secuencia identificada por la SEQ ID NO: 178, que son capaces de unirse a FIX y/o la forma activada del mismo (FIXa), y

en donde

b) el segundo sitio de unión a antígeno de dicho anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 96 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO: 21 y un dominio variable de cadena ligera al menos 96 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO: 22, que son capaces de unirse a FX y/o la forma activada del mismo (FXa).”

Lo anterior, encuentra sustento en la tabla 14 del Capítulo Descriptivo de esta solicitud y se encuentra particularmente dirigida al anticuerpo biespecífico aislado designado como ‘5-0057’.

- La reivindicación 2 corresponde a una nueva reivindicación en donde se especifica que *“El anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo es capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX”*. Esto presenta sustento en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud y en el Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado.
- La antigua reivindicación 6 ahora corresponde a la reivindicación 3 y ha sido modificada para incluir la conjunción ‘o’ y ahora menciona que el anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las cadenas de CDR del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX/FIXa opción (a), las secuencias de CDR de dominio variable de cadena pesada del anticupero anti-FIX/FIXa opción (b), o las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX/FIXa.

Así las cosas, es evidente que esta modificación tiene por objetivo definir de manera aún más clara el alcance de la materia reclamada y limitarla a una realización preferida de la invención.

Asimismo, es importante mencionar que dichas modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

i) El Examinador manifiesta que la reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque no define las características técnicas estructurales del anticuerpo reclamado y solamente lo define mediante su capacidad de unión a un epítopo que comprende los residuos R338 y K341 de FIX/FIXa; sin embargo, la solicitud no ha explorado la innumerable cantidad de posibles estructuras de anticuerpo que pueden unirse a los residuos 338 y 341 del factor IX/IXa y tampoco ha explorado estructuras funcionales de anticuerpo que se unan a solamente dos residuos sobre el factor IX/IXa. De igual manera, se aclara que, la definición de un anticuerpo mediante el epítopo al que se une no permite establecer de forma inequívoca la estructura de dicho anticuerpo. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras de anticuerpos exploradas en la solicitud, esto se logra incluyendo las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena ligera y pesada o de las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) para cada uno de los sitios de unión del anticuerpo biespecífico en la reivindicación independiente.

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que la reivindicación 1 ha sido modificada para definir al anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo caracterizando al primer y segundo sitio de unión a antígeno de dicho anticuerpo biespecífico o fragmento de unión del mismo mediante dominios variables de cadena pesada y ligera con altos porcentajes de identidad a secuencias de aminoácidos concretas como las SEQ ID NO: 177, 178, 21 y 22.

Concretamente, me permito llamar la atención del Examinador para mencionar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado para centrarse en el anticuerpo biespecífico particular (aislado) denominado '5-0057' por medio de la referencia a sus dominios variables de cadena ligera y pesada (los del anticuerpo mAb 1-8768 y mAb1-6723, ver, por ejemplo, la tabla 14 dela descripción) y, lo que es más importante, variantes de los mismos que tienen un alto nivel de identidad. De hecho, dentro de la “Breve descripción de las secuencias” del Capítulo Descriptivo de esta solicitud, se detalla las SEQ ID NO que componen el anticuerpo biespecífico denominado '5-0057' como se evidencia en la siguiente tabla. El examinador podrá notar que el anticuerpo mAb1-6723 comprende las SEQ ID NO: 179/180, que son idénticas (duplicadas) a las SEQ ID NO: 21/22.

ID de OA o anticuerpo biespecífico	ID de mAb	Diana	SEQ ID NO (V _H)	SEQ ID NO (V _L)
4-6934	1-6723	FX	21	22
5-0057	1-8768/1-6723	FIX/FX	177,179	178,180

En este sentido, me permito manifestar que la reivindicación 1 ahora define mediante características esenciales el primer y segundo sitio de unión antígeno.

Por lo tanto, al considerar las sugerencias del Señor Examinador y al limitar el alcance de la materia reclamada y además de tener en cuenta que esta materia cuenta con sustento en la memoria descriptiva de la solicitud, de manera atenta solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.

ii) El Examinador señala que las reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque son dependientes de la reivindicación 1 y mencionan que el primer sitio de unión se une a un epítopo que comprende los residuos D332, R333, L337 y R338 o los residuos K301, D332, R333, A334, T335, R338 y N346 de FIX/FIXa, sin embargo, en ninguno de estos grupos se menciona el residuo K341. Por lo cual, la dependencia no es coherente con lo reclamado en la reivindicación 1. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Con relación a lo anterior, amablemente me permito mencionar que las reivindicaciones 3 y 4 han sido eliminadas del Capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, las objeciones a este respecto han sido superadas.

iii) El Examinador manifiesta que la reivindicación 6 no es clara porque no hay ningún conector entre las opciones b y c ni establece que las secuencias se seleccionan de las opciones a - c. Se sugiere incluir la conjunción “o” antes de la opción c o indicar que las secuencias se seleccionan de los grupos mencionados.

Siguiendo la amable sugerencia del Examinador, me permito manifestar que la reivindicación 6, nueva reivindicación 3, ha sido modificada para incluir la conjunción “o” para conectar las opciones (b) y (c). Por consiguiente, las objeciones al respecto han sido superadas.

iv) Así las cosas, y considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, de manera atenta solicito a ese Despacho aceptar el nuevo pliego de Reivindicaciones y el retiro de las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

4. Descripción

i) Con referencia a la descripción de la solicitud, el Examinador menciona que ésta no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), puesto que, se reclama un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión al antígeno que se une a un epítopo que comprende los residuos R338 y K341 de FIX/FIXa; sin embargo, la solicitud no ha explorado la innumerable cantidad de posibles estructuras de anticuerpo que pueden unirse a los residuos 338 y 341 del factor IX/IXa y tampoco presenta un desarrollo concreto y explícito con pruebas técnicas de estructuras funcionales de anticuerpo que se unan a solamente dos residuos sobre el factor IX/IXa. De igual manera, no se describe de forma suficientemente completa cualquier anticuerpo que se una al epítopo y residuos de aminoácidos particulares mencionados ni es posible extrapolar los efectos técnicos divulgados en el capítulo descriptivo a cualquier anticuerpo con cualquier estructura por el simple hecho de unirse a un epítopo con residuos específicos.

Cabe resaltar que, si bien la provisión de anticuerpos contra epítomos convencionales (lineales) se considera dentro del conjunto de habilidades de la persona normalmente versada en la materia, la provisión de anticuerpos contra epítomos conformacionales o discontinuos no lo es.

Asimismo, la memoria descriptiva únicamente presenta el desarrollo de anticuerpos anti-FIX, pertenecientes a tres linajes de anticuerpos (0-1886, 0-1998 y 1-1307) que comprenden las secuencias indicadas en la figura 1 y de anticuerpos anti-FX que pertenecen a cinco linajes de anticuerpos (1-1371, 1-1376, 1-6723, 1-7447 y 1-7449), cuyas estructuras se identifican en la tabla de la página 5. De igual manera, se evidencia el desarrollo de anticuerpos biespecíficos que comprenden combinaciones particulares de anticuerpos anti-FIX/anti-FX (Tabla 5).

ii) Inicialmente, nuevamente me permito manifestar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta ha sido limitado al anticuerpo biespecífico particular (aislado) denominado '5-0057' por medio de la referencia a sus dominios variables de cadena ligera y pesada (los del componente mAb 1-8768 y mAb1-6723, ver por ejemplo, la tabla 14) y a variantes de los mismos que tienen un alto nivel de identidad. De hecho, dentro de la “Breve descripción de las secuencias” del Capítulo Descriptivo de esta solicitud, se detalla las SEQ ID NO que componen el anticuerpo biespecífico denominado '5-0057’.

Adicionalmente, me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que el anticuerpo monoclonal anti-FX mAb1-8768 que comprende las SEQ ID NO: 177/178 encuentran sustento en las modalidades 6 y 5j de esta solicitud (página 32 de la descripción). Además, el anticuerpo mAb1-6723 comprende las **SEQ ID NO: 179/180** que son idénticas (*es decir, duplicadas*) a la **SEQ ID NO: 21/22**. Lo anterior se deriva de las secuencias reales y en la tabla descrita en la página 3 del presente memorial. Así mismo, el sustento para estas secuencias se encuentra en las modalidades 94 y 93^a. Con respecto a la combinación ver la modalidad 145 de esta solicitud. Además, el anticuerpo biespecífico 5-0057 de esta solicitud tiene fuertes propiedades estimulantes evidenciadas en la Tabla 13, figuras 2/tabla 15 y figura 3/tabla 16.

Por lo tanto, la descripción al proporcionar un sinnúmero de ejemplos de anticuerpos biespecíficos y datos que demuestran la funcionalidad de los mismos, la persona medianamente versada en la materia está en total capacidad de comprender el alcance de la solicitud, pues notaría que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación o aprendizaje adicional al campo técnico de la invención.

Por lo anterior, de manera atenta, solicito a ese Despacho que las objeciones al respecto sean retiradas, ya que, en opinión del Solicitante, el Capítulo Descriptivo cumple a cabalidad con los requerimientos establecidos por el Artículo 28 de la Decisión 486.

5. Nivel Inventivo

i) Con referencia al nivel inventivo de la solicitud, el Examinador manifiesta que la reivindicación 1 no cumple con el requerimiento de nivel inventivo debido a que el documento D1 divulga un anticuerpo biespecífico (ACE910) que comprende un primer sitio de unión a FIX y un segundo sitio de unión a FX (Pág. 1633, Resumen, Col. Der., líneas 4 a 17), donde el segundo sitio de unión se une al dominio EGF-2 de FX (Ver Kitazawa, T., et al., Pág. 1351, Col. Der., líneas 8 a 10)³. El anticuerpo ACE910 fue bien tolerado a una dosis de hasta 1 mg/kg, demostró una vida media plasmática más larga en comparación con los tratamientos actuales para la hemofilia A y exhibió actividad procoagulante mimética del FVIII, sin indicios de hipercoagulabilidad.

Asimismo, mencionó que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en el documento D1 consiste en que el anticuerpo reclamado se une a un epítopo que comprende residuos de aminoácidos específicos del FIX/FIXa y FX/FXa.

No obstante, se especifica que no hay evidencia de que dicha diferencia proporcione un efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que el anticuerpo biespecífico (ACE910) que comprende un primer sitio de unión a FIX y un segundo sitio de unión a FX, donde el segundo sitio de unión se une al dominio EGF-2 de FX, que presenta actividad procoagulante, ya había sido previsto en dicho documento. Además, el Examinador menciona que las metodologías para producir anticuerpos de unión a FIX/FIXa y al FX que sustituyen la función del cofactor VIII y presentan una alta actividad de generación de FXa, ya están divulgadas en el documento D3 que se refiere a anticuerpos multiespecíficos que comprenden un primer polipéptido que reconoce el FIX/FIXa y un segundo polipéptido que reconoce el FX con sitios de unión a antígeno que se unen a un epítopo con anticuerpos concretos.

En adición a lo anterior, el documento D3 también divulga los residuos de aminoácidos importantes para potenciar la actividad promotora de la generación de FXa, en la cadena pesada del dominio de unión a FIX: isoleucina en la posición 34, asparagina, glutamina, o serina en la posición 35; serina en la posición 49, arginina en la posición 61, ácido glutámico en la posición 62, serina o treonina en la posición 96, lisina o arginina en la posición 98, serina o ácido glutámico en la posición 99, fenilalanina o tirosina en la posición 100, glicina en la posición 100b, tirosina en la posición 102.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir sitios de unión a FIX/FIXa y FX que reconozcan los epítopos del documento D3 en el anticuerpo biespecífico divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Ahora bien, con referencia a las reivindicaciones dependientes 2-5 y 7, éstas tampoco mencionan características adicionales que aporten nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo tanto, tampoco son inventivas.

ii) En este punto, nuevamente me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto a este memorial de respuesta **se dirige exclusivamente a un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende (a) un primer sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FIX y/o la forma activada del mismo (FIXa) y comprende un dominio variable de cadena pesada que es al menos 96 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO: 177 y un dominio variable de cadena ligera que es al menos 96 % idénticos a la secuencia identificada por la SEQ ID NO: 178, que son capaces de unirse a FIX y/o la forma activada del mismo (FIXa) y (b) un segundo sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FX (SEQ ID NO:2) y/o la forma activada del mismo (FXa) que comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 96 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO: 21 y un dominio variable de cadena ligera al menos 96 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:22, que son capaces de unirse a FX y/o la forma activada del mismo (FXa).**

Adicionalmente, siguiendo la nueva reivindicación 2, es pertinente resaltar que ahora se menciona que dicho anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo es capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX.

Considerando lo anterior, me permito resaltar que ningún experto podría deducir obviamente el anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo de esta solicitud y mucho menos con las características del primer y segundo sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FIX y FX ahora definidas, ya que particularmente D1 se dirige a un anticuerpo biespecífico: el ACE910, y más aún cuando el mismo Capítulo Descriptivo de esta solicitud establece que los anticuerpos biespecíficos y datos mostrados por esta solicitud, demuestran una mejora funcional de los anticuerpos, especialmente en comparación con un anticuerpo ACE910 tal y como el enseñado por D1. A modo de ejemplo, me permito resaltar que los resultados para diferentes linajes y variantes de anticuerpos pueden ser visualizados en la tabla 15 (Ejemplo 16) y Figuras 2 y 3 (Ejemplo 17) de esta solicitud, en donde se evidencia:

- La estimulación máxima fue determinada para cada anticuerpo biespecífico entre 8 concentraciones de anticuerpos probadas, así como también la concentración a la que se observó la estimulación máxima, en donde se demuestra que para **todos los anticuerpos biespecíficos probados, se encontró que la estimulación máxima es mayor que la medida para ACE910, que se probó en un intervalo de concentración nM específica.**
- La actividad de anticuerpos biespecíficos anti-FIX(a)/FX(a) en una prueba de generación de trombina (TGT) en plasma mimético rico en plaquetas y pobre en plaquetas con hemofilia A humano, **mostró una actividad procoagulante mejorada.**

Así las cosas, las limitaciones hechas a las reivindicaciones de la presente solicitud, de ninguna manera pueden ser obvias por una persona medianamente versada en la materia ya que una invención '*no es obvia*' y tiene nivel inventivo cuando la materia reclamada demuestra una ventaja inesperada **no derivable del estado del arte**, tal y como es el caso de los anticuerpos de la presente invención.

Ahora bien, por otro lado, en cuanto al documento D3 citado en el Oficio Técnico No. 17578, me permito señalar que D3 corresponde a una solicitud de patente compuesta que divulga el anticuerpo ACE910 identificado como Q499-z121/J327-z119/L404-k (también conocido como **emicizumab**, el cual es el ingrediente farmacéutico activo en Hemlibra® que corresponde a una marca de medicamentos conocida que trata Hemofilia A). Q499-z121/J327-z119/L404-k se abrevió como ACE910, tal y como se describe en la solicitud EP3159006 (solicitud de patente del mismo Solicitante de D3: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD) en el párrafo [0052] a seguir::

“[0052] ACE910 (Q499-z121/J327-z119/L404-k) que es un anticuerpo biespecífico descrito en un documento, que no corresponde a una solicitud de patente (PLoS One. 2013;8(2):e57479) y un documento de patente (WO 2012/067176) (un anticuerpo biespecífico en el que la cadena pesada que contiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20 y la cadena ligera de SEQ ID NO: 32 están asociadas, y la cadena pesada que contiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 y la cadena ligera de SEQ ID NO: 32 están asociados) se produjo de acuerdo con la descripción en los documentos anteriormente mencionados. Como se describe en el documento de patente, ACE910 tiene una actividad que sustituye la función del factor VIII de coagulación.”

Así las cosas, al considerar que D1 se refiere a ACE910 y que D3 no divulga las mismas secuencias de la presente solicitud, ni D1 ni D3 (ni la combinación de los mismos) de ninguna manera revelan ni sugieren las secuencias actualmente reivindicadas en esta solicitud de patente.

Por otro lado, en cuanto al efecto técnico de la presente solicitud, me permito manifestar que dentro del área técnica de la presente invención aún existen muchas necesidades médicas no satisfechas en la comunidad de la hemofilia, en particular, y en sujetos con coagulopatías, en donde particularmente la presente invención enseña anticuerpos mejorados útiles en pacientes con coagulopatías tal como la hemofilia A. Así, en el presente caso, al existir un efecto técnico, el cual es completamente atribuible a las características reclamadas, dicho efecto resulta ser sorprendente e inesperado y constituye una solución técnica a la deficiencia del Factor de Coagulación VIII (FVIII).

Consecuentemente, el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar “*posible de alcanzar*”, debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable. Por lo tanto, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, es importante resaltar que la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D3, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las mejoras que en efecto demuestra.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa Oficial

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende

un primer sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FIX (SEQ ID NO:1) y/o la forma activada del mismo (FIXa), y

un segundo sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FX (SEQ ID NO:2) y/o la forma activada del mismo (FXa),

en donde

a) el primer sitio de unión a antígeno de dicho anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un dominio variable de cadena pesada que es al menos 96 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO: 177 y un dominio variable de cadena ligera que es al menos 96 % idénticos a la secuencia identificada por la SEQ ID NO: 178, que son capaces de unirse a FIX y/o la forma activada del mismo (FIXa), y

en donde

b) el segundo sitio de unión a antígeno de dicho anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 96 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO: 21 y un dominio variable de cadena ligera al menos 96 % idéntico a la secuencia identificada por la SEQ ID NO:22, que son capaces de unirse a FX y/o la forma activada del mismo (FXa).

2. El anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo es capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX.

3. Un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX que comprende un primer sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FIX (SEQ ID NO:1) y/o la forma activada del mismo (FIXa) y un segundo sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FX (SEQ ID NO:2) y/o la forma activada de este (FXa) en donde el anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende:

a. las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX/FIXa identificado por la SEQ ID NO:177 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX/FIXa identificado por la SEQ ID NO:178, y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo anti-FX/FXa identificado por la SEQ ID NO:179 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo anti-FX/FXa identificado por la SEQ ID NO:180,

b. las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX/FIXa identificado por la SEQ ID NO:181 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX/FIXa identificado por la SEQ ID NO:182, y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo anti-FX/FXa identificado por la SEQ ID NO:183 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo anti-FX/FXa identificado por la SEQ ID NO:184, o

c. las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo anti-FIX/FIXa identificado por la SEQ ID NO:187 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo anti-FIX/FIXa identificado por la SEQ ID NO:188, y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo anti-FX/FXa identificado por la SEQ ID NO:185 y las secuencias de CDR del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo anti-FX/FXa identificado por la SEQ ID NO:186.

4. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.