

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-180696-00004-0000

Fecha: 2013-10-15 16:47:10

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 20

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 523

Referencia : Expediente No. 11.180.696
Asunto : Solicitud de patente para: "UN DERIVADO DE
CRIPTOFICINA Y EL PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN DEL MISMO".
Solicitante : SANOFI
Fecha de solicitud : 29 de Diciembre de 2011

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. 9932 notificado por fijación en lista el 11 de junio de 2013.

2. Mediante memorial del 20 de agosto de 2013 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial No. 9932.

3. Mediante oficio No. 9932 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la claridad del título, a las reivindicaciones 25 a 27 y 29 a 34 relativas a un uso, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 24 y 28 en vista de los documentos D1: WO9808505 y D2: WO2009/002993.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- La reivindicación 1 ha sido modificada y ahora corresponde a la combinación de las reivindicaciones 1 y 7 originales. Adicionalmente, en la nueva reivindicación 1 la definición de R_1 y R_2 se ha limitado (y ahora se definen como la formación de una unidad de epóxido). Por otro lado, el alcance de las reivindicaciones ha sido significativamente reducido, de hecho, como se mencionó, la definición del enlazador L se ha limitado mediante la introducción de las características de la reivindicación 7 en la reivindicación 1. Por lo tanto, la modificación de la reivindicación 1 comprende ahora una definición reducida para L, que corresponde a los compuestos ejemplificados.
- La reivindicación 10 ha sido modificada y corresponde a la combinación de las reivindicaciones 15 y 16 originales. En dicha reivindicación 10, el agente de selección de diana se encuentra definido ahora como un anticuerpo monoclonal.
- Las reivindicaciones 25 a 27 y 29 a 34 relativas a usos han sido eliminadas.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

Adicionalmente, se pone de presente que el título de la presente solicitud ha sido modificado de la siguiente manera:

“UN DERIVADO DE CRIPTOFICINA Y EL PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DEL MISMO”.

De tal manera que, al objeción formulada a este respecto también se debe tener por superada.

4.2 Argumentos a favor de la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

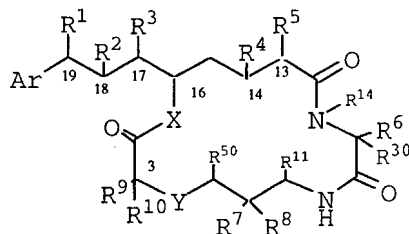
Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

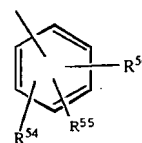
A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Con respecto a D1

Como se mencionó en la solicitud presentada, D1 describe derivados criptoficina de fórmula (A):

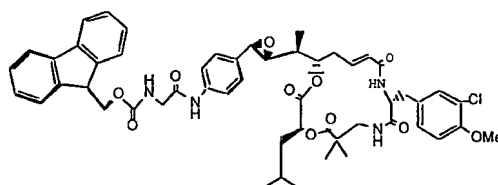


en la que Ar puede representar un grupo Ar' de fórmula:

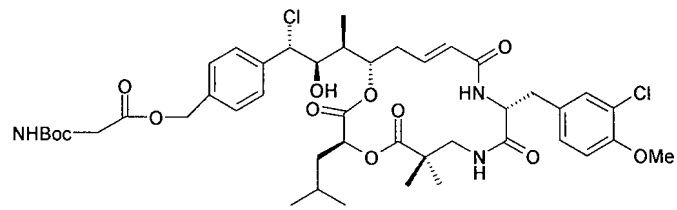


en la que R₅₄ representa H, un grupo alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) (R₅₇, R_{57'}, R_{57''}), arilo, fenilo, heterocicloalquilo, un átomo de halógeno, COOR₅₇, PO₃H, SO₃H, SO₂R₅₈, NR₅₉R₆₀, NHOR₆₁, NHOR_{61'}, CN, NO₂, OR₆₂, CH₂OR_{62'}, CH₂NR₉₆R_{96'}, alquilo(C₁-C₆)OR₁₀₀, , SR₆₃; R₅₅ y R₅₆ representan H, un grupo alquilo(C₁-C₆), C(R₅₇, R_{57'}, R_{57''}), arilo, fenilo, heterocicloalquilo, un átomo de halógeno, COOR₅₇, PO₃H, SO₃H, SO₂R₅₈, NR₅₉R₆₀, NHOR₆₁, NHCHR_{61'}, CN, NO₂, OR₆₂, CH₂OR_{62'}, CH₂OCOR₉₅, CH₂NR₉₆R_{96'}, alquilo(C₁-C₆)OR₁₀₀, alquilo(C₁-C₆)NR₅₉R₆₀.

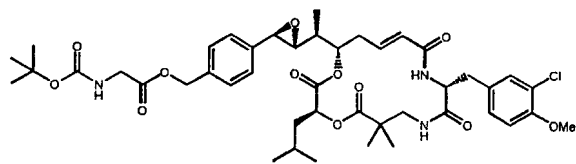
D1 describe especialmente los siguientes compuestos:



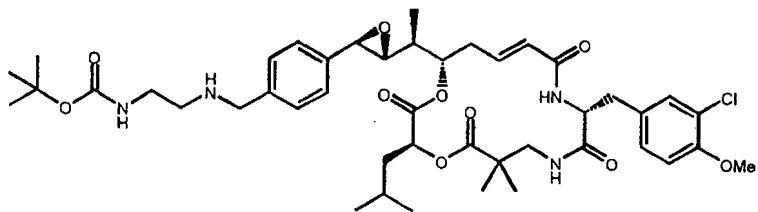
(Ejemplo 31)



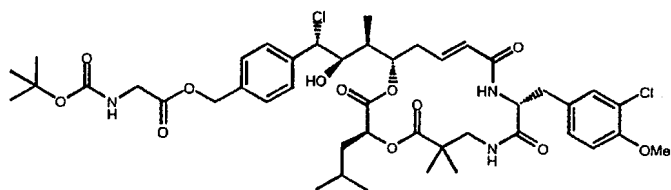
(Compuesto 24, esquema 4)



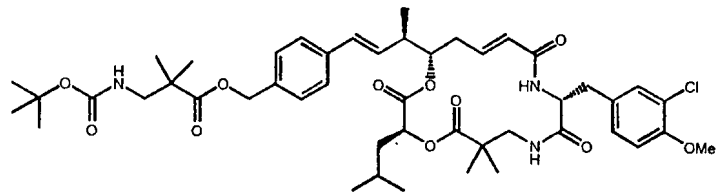
(compuesto 33, esquema 5)



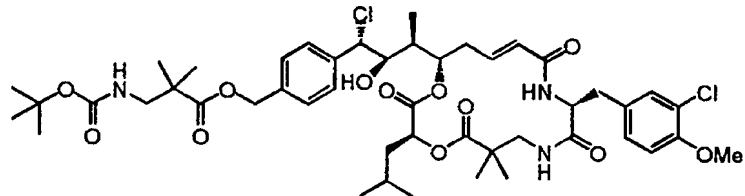
(Ejemplo 42)



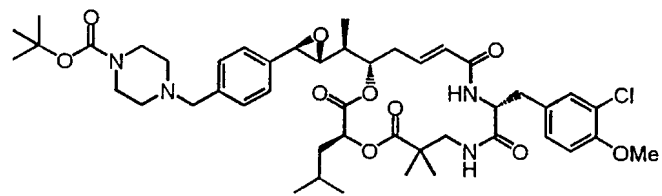
(Ejemplo 43)



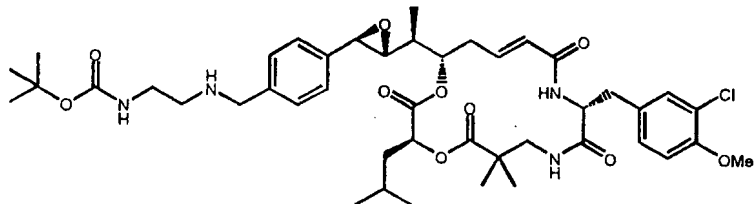
(Ejemplo 47)



(Ejemplo 48)



(Ejemplo 74)



(Ejemplo 77)

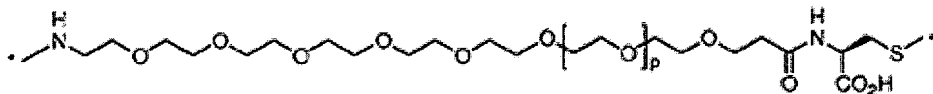
Sin embargo, el documento D1 no especifica que estos compuestos son adecuados para o destinados a ser conjugados.

Por otra parte, ninguno de los compuestos ejemplificados de D1 (como se mencionó anteriormente) está incluido en la fórmula (II) de la reivindicación 1.

Por lo tanto, el documento **D1 no describe ni sugiere el uso de derivados de criptoficina para la preparación de los conjugados de la presente invención.**

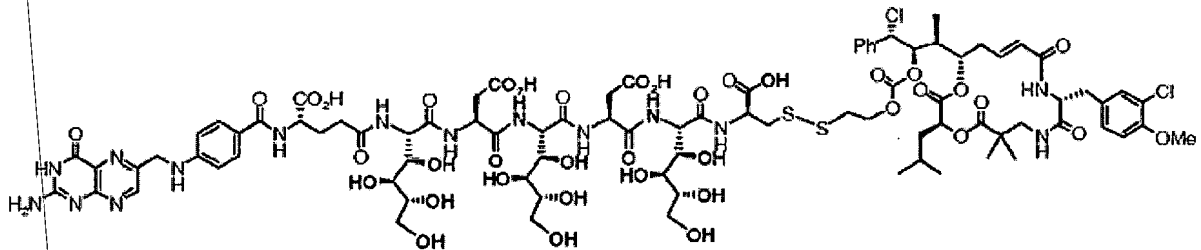
Con respecto a D2

El documento D2 describe conjugados citotóxicos de la fórmula B-L-A que comprenden enlazadores hidrófilos, por ejemplo, el enlazador de fórmula:



El agente citotóxico puede ser un criptoficina (página 46), pero no se especifica el punto de unión del enlazador.

Un ejemplo de un conjugado es EC0262:



cuyo enlazador y punto de unión son diferentes de los previstos en la presente invención.

Por otra parte, en EC0262, la criptoficina no es la misma que la de la presente invención.

Así, el documento **D2 no describe ni sugiere el uso de derivados de criptoficina para la preparación de los conjugados de la presente invención.**

En consecuencia

Ninguno de los documentos citados describe o sugiere los enlazadores de los compuestos de la invención.

También es muy importante subrayar que ni D1 ni D2 dan a conocer o sugieren la preparación de conjugados. De esta manera, la persona del oficio normalmente versada en la materia que busca preparar conjugados criptoficina no habría tenido en cuenta las enseñanzas de estos documentos.

Por otra parte, es bien conocido por la persona versada en la materia que incluso si la conjugación es bien conocida, es difícil determinar los enlazadores adecuados para la preparación de conjugados eficientes que permita la liberación de la sustancia citotóxica en la célula diana.

Muchos enlazadores son conocidos por la persona versada en la materia, y por lo tanto, no era obvio determinar qué enlazador debía elegirse para preparar conjugados de criptoficina eficientes.

Por lo tanto, no era evidente para la persona del oficio normalmente versada en la materia que los derivados de criptoficina de la fórmula (II) serían eficaces para la conjugación con el agente de selección a células.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente invención tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

4.3 Concesión de Solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de Francia, patentes No. FR2947269 (B1) y FR2947271 (B1), y Marruecos, patente No. MA33465 (B1).

4.4 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 9932, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones

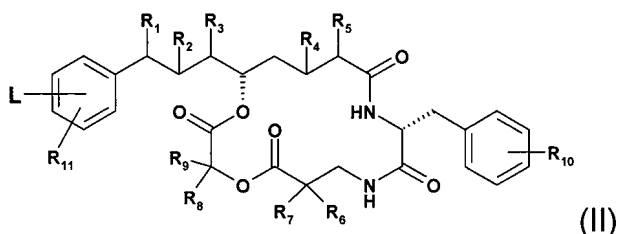
Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

 COLO-00751-0841-033-2
SGD\SGD\ID-253315\WPCL0751
No. M-2013-253315\SGD

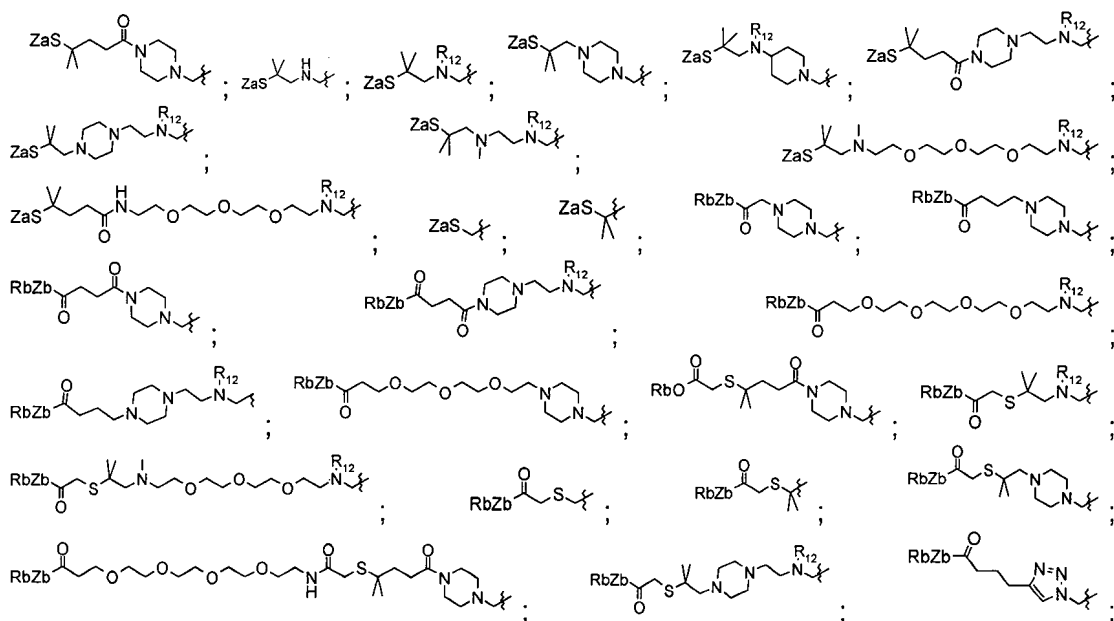
REIVINDICACIONES

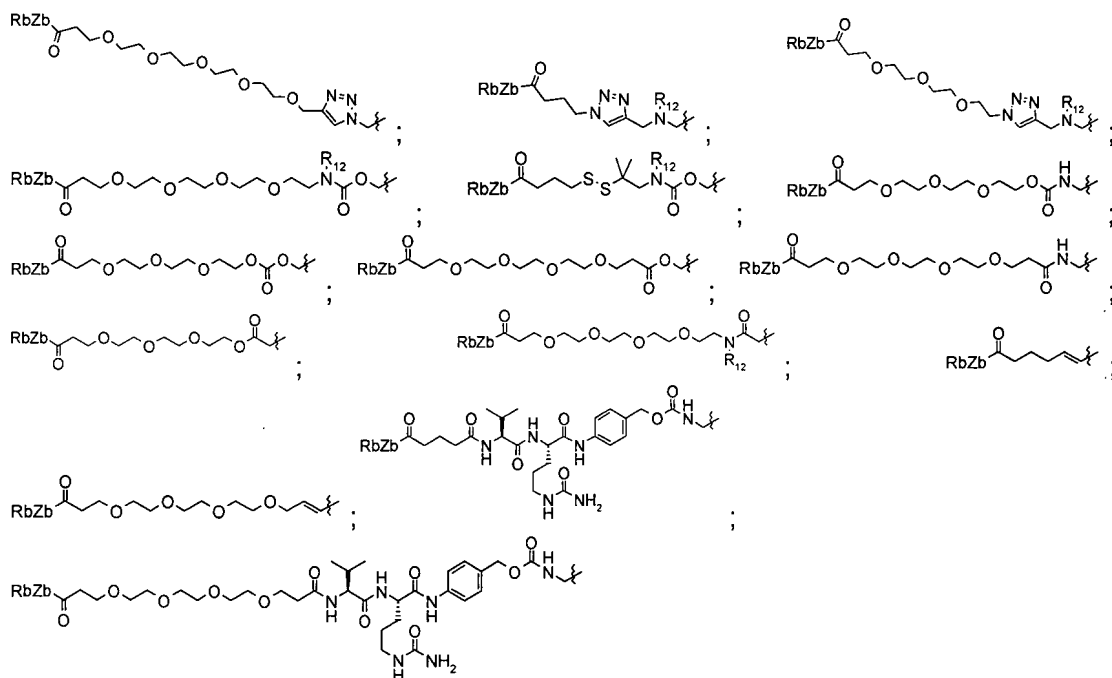
1. Un derivado de criptoficina de la fórmula (II):



en la que:

- R_1 y R_2 forman conjuntamente una unidad epóxida;
- R_3 representa un grupo alquilo(C_1 - C_6);
- R_4 y R_5 representan los dos H o forman conjuntamente un doble enlace $CH=CH$ entre C_{13} y C_{14} ;
- R_6 y R_7 representan independientemente uno de otro H o un grupo alquilo(C_1 - C_6);
- R_8 y R_9 representan independientemente uno de otro H o un grupo alquilo(C_1 - C_6);
- R_{10} representa al menos un sustituyente del núcleo fenilo elegido entre: H, un grupo OH, alcoxi(C_1 - C_4), un átomo de halógeno o bien un grupo $-NH_2$, $-NH$ alquilo(C_1 - C_6) o $-N$ (alquilo(C_1 - C_6)) $_2$;
- R_{11} representa al menos un sustituyente del núcleo fenilo elegido entre H o un grupo alquilo(C_1 - C_4);
- L representa un conector en posición orto (o), meta (m) o para (p), elegido entre:





R_{12} representa H o un grupo alquilo(C₁-C₆), más particularmente un grupo metilo;

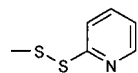
Z_a representa H o el grupo -SR_a, en donde R_a representa un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo(C₃-C₇);

Z_b representa un enlace simple, -O- or -NH-, R_b representa H o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo(C₃-C₇).

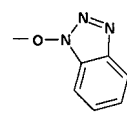
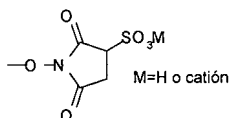
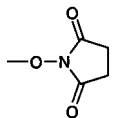
2. Un derivado de criptoficina según la reivindicación 1, en el que R_{10} representa al menos un sustituyente del núcleo fenilo elegido entre: H, un grupo OH, alcoxi(C₁-C₄), un átomo de halógeno.
3. Un derivado de criptoficina según la reivindicación 1, en el que R_{12} representa H.
4. Un derivado de criptoficina según la reivindicación 1, en el que R_{12} representa alquilo(C₁-C₆), más particularmente el grupo metilo.

5. Un derivado de criptoficina según las reivindicaciones 1 a 4, en el que Z_a representa H o

–Salquilo(C_1-C_6), especialmente –SMe, o –S-heteroarilo, especialmente



o $Z_b R_b$ representa –Oalquilo(C_1-C_6), –OH, –OCH₃, –

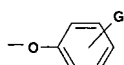


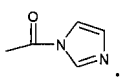
OCH₂CH=CH₂,

o

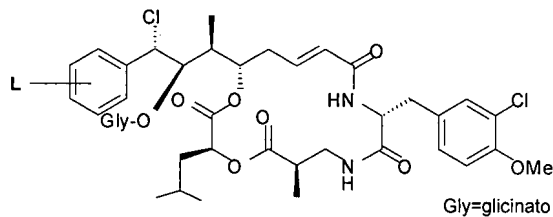
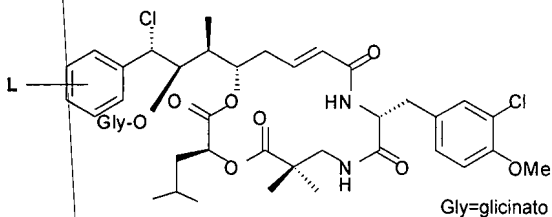
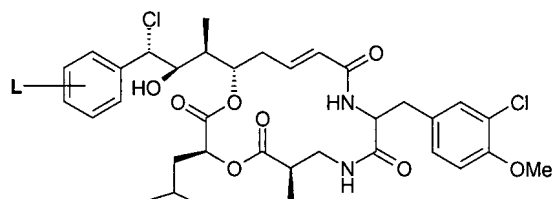
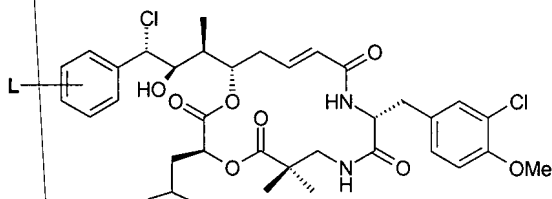
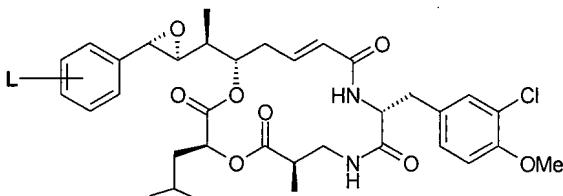
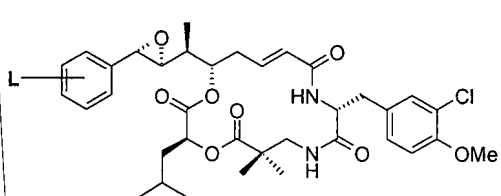
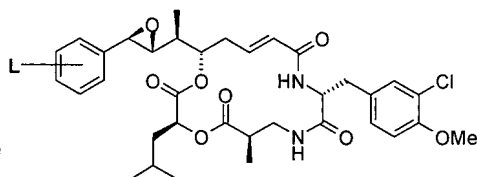
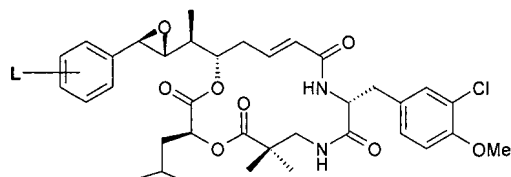
,

o el

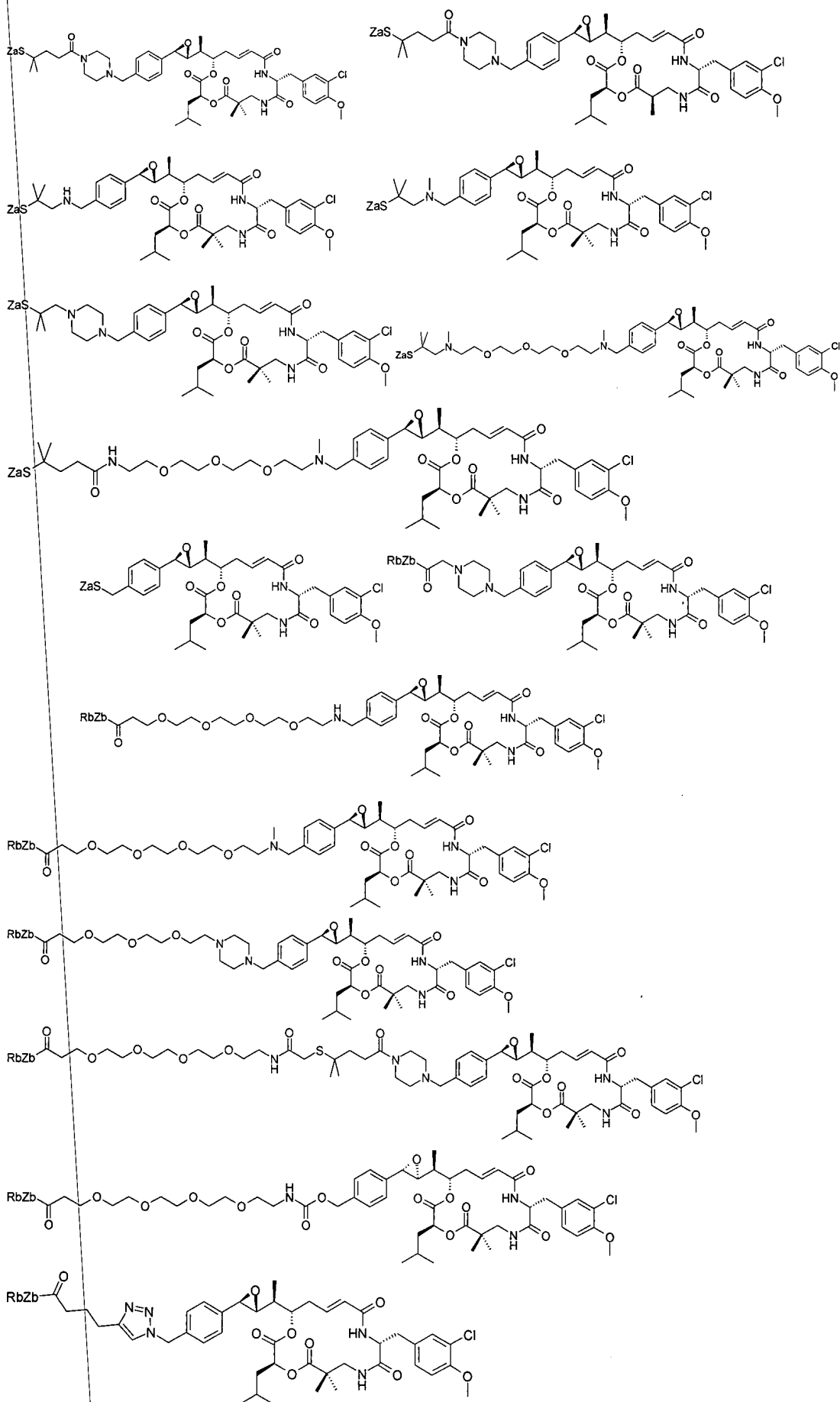
grupo  en el que Gl representa al menos un grupo electroinductivo,

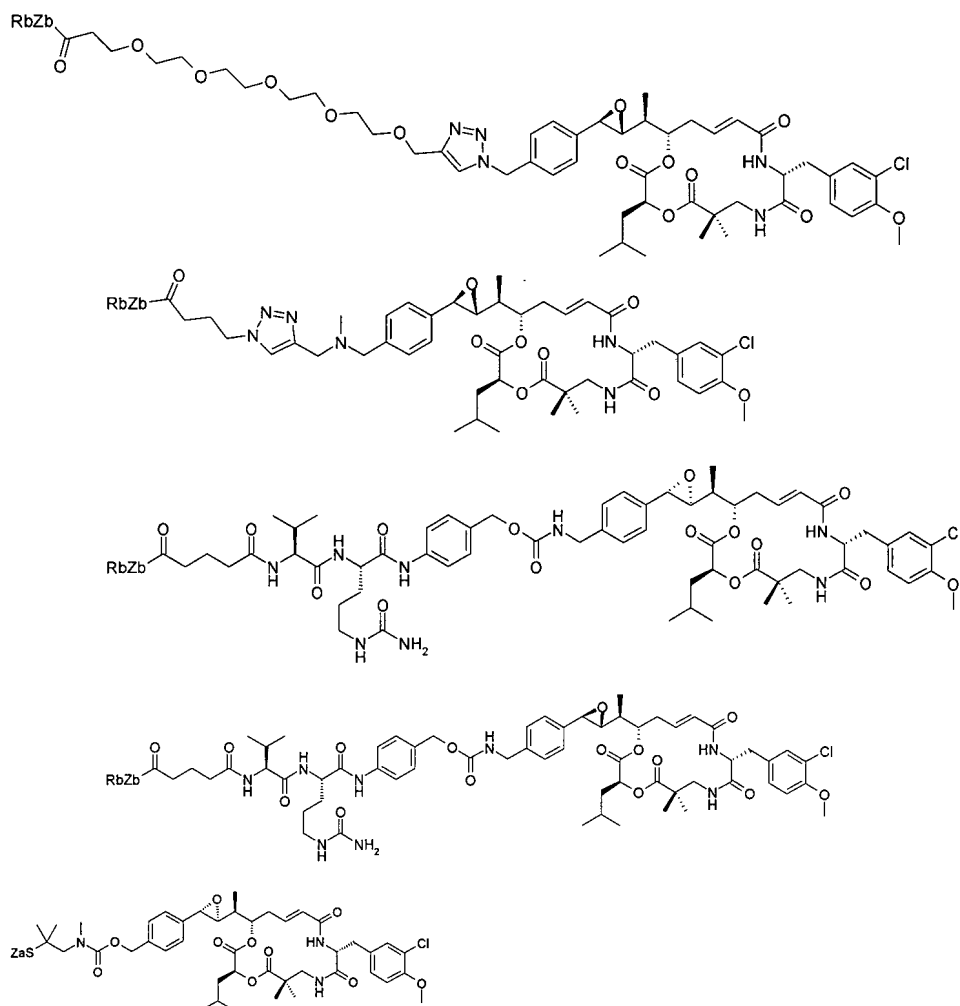
o también en el que –C(=O) $Z_b R_b$ representa .

6. Un derivado de criptoficina según una de las reivindicaciones 1 a 5, definido según una de las fórmulas siguientes, estando L con preferencia en posición para:



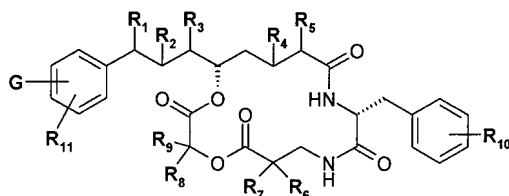
7. Un derivado de criptoficina según la reivindicación 1, elegido entre:





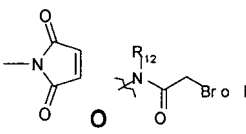
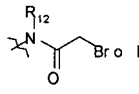
siendo Z_a , Z_b y R_b tal como se han definido en las reivindicaciones 1 o 5.

8. Un derivado de criptoficina de la fórmula (III):



en la que los grupos R_1 a R_{11} tienen los mismos significados que en las reivindicaciones 1, 6 o 7 y G representa un grupo $-(CH_2)_nY$, situándose en posición orto (o), meta (m) o para (p) del núcleo fenilo portador del motivo CR_1 , con preferencia en posición para,

siendo n un número entero que va de 1 a 6 y representando Y $-N_3$; $-NR_{12}-CH_2-C\equiv CH$ en el que R_{12} representa H o un grupo alquilo(C_1-C_6); $-OMs$; -

$OC(=O)-O-(4\text{-nitrofenilo})$, , , representando R_{12} H o alquilo(C_1-C_6), más particularmente el grupo metilo.

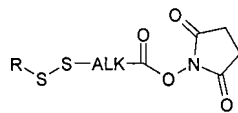
9. Un derivado de criptoficina según la reivindicación 8, en el que Y representa $-N_3$; $-NR_{12}-CH_2-C\equiv CH$ en el que R_{12} representa H o un grupo alquilo (C_1-C_6); $-OMs$ o $-OC(=O)-O-(4\text{-nitrofenilo})$.
10. Un derivado de criptoficina según una de las reivindicaciones 1 a 7, o bien según la fórmula (III) de la reivindicación 8 con $G = -(CH_2)_nY$ con $Y = -Cl$, $-N_3$, $-OH$, $-NH_2$, maleimido, haloacetamido destinado a ser conjugado con un agente de selección de la diana, en donde dicho agente de selección de la diana es un anticuerpo monoclonal.
11. Un procedimiento de preparación de un agente de selección de la diana al que está unido al menos un derivado de criptoficina, denominado conjugado, que consiste en:
- (i) poner en contacto y dejar reaccionar una solución acuosa de un agente de selección regulador de la diana y una solución del derivado de criptoficina tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 10;
 - (ii) después separar opcionalmente el conjugado formado en la etapa (i) del derivado de criptoficina y/o del agente de selección de la diana que no haya reaccionado y/o de los agregados que se hayan formado.
12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el cual:
- en presencia de un derivado de criptoficina que comprende un grupo químico reactivo GCR1 de tipo $-SZ_a$, el agente de selección de la diana comprende:
 - grupos químicos disulfuros en el caso en que GCR1 representa $-SH$;
 - grupos químicos tioles en el caso en que GCR1 representa $-SZ_a$ con $Z_a \neq H$;
 - grupos químicos maleimido o yodoacetamido en el caso en que GCR1 representa $-SH$;
 - en presencia de un derivado de criptoficina que comprende un grupo químico reactivo GCR1 de tipo $-C(=O)-Z_bR_b$, se hace reaccionar el

derivado de criptoficina con las funciones amino del agente de selección de la diana, especialmente los grupos ϵ -amino portados por las cadenas laterales de los residuos de lisina (Lys) de un anticuerpo;

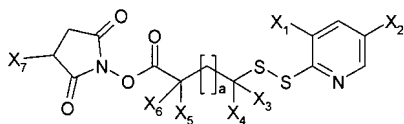
- en presencia de un derivado de criptoficina de la fórmula (III) con $G = -(\text{CH}_2)_n\text{Y}$, el agente de selección de la diana comprende grupos $-\text{SH}$ cuando $\text{Y} = -\text{Cl}$ o $-\text{maleimido}$, grupos $-\text{C}\equiv\text{CH}$ cuando $\text{Y} = -\text{N}_3$ o grupos ácido carboxílico cuando $\text{Y} = -\text{OH}$ o $-\text{NH}_2$;
- en presencia de un derivado de criptoficina que comprende un grupo químico reactivo GCR1 de tipo maleimido o haloacetamido, el agente de selección de la diana comprende grupos químicos tioles.

13. Un procedimiento según las reivindicaciones 11 o 12, en el cual:

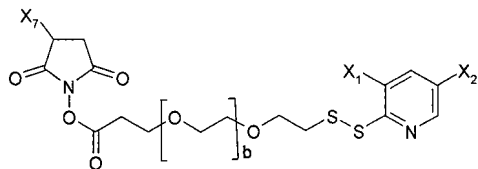
- en presencia de un derivado de criptoficina que comprende un grupo químico reactivo GCR1 de tipo $-\text{SZ}_a$, el agente de selección de la diana se modifica con ayuda de un agente de modificación elegido entre un



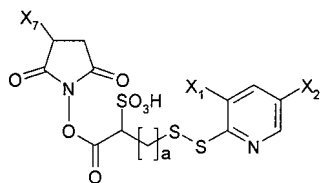
compuesto de la fórmula: en la que R representa un grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, heteroarilo, cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_7$), heterocicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_7$) y ALK representa un grupo alquilenos($\text{C}_1\text{-C}_6$);



, un análogo pegilado de fórmula:

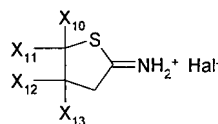


o un análogo sulfónico de fórmula



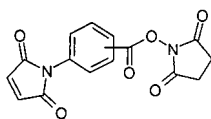
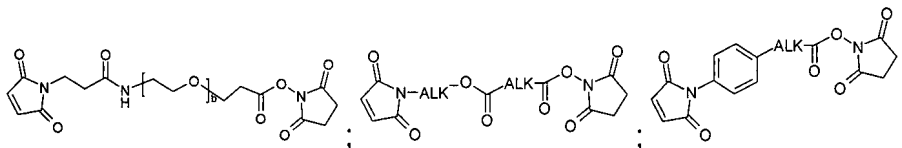
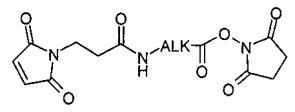
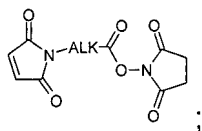
en los cuales X_3 , X_4 , X_5 , X_6 representan H o un grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), X_1 y X_2 representan $-\text{H}$, $-\text{CONX}_8\text{X}_9$, $-\text{NO}_2$, X_8 y X_9 representan H o un grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), X_7 representa $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$ o H o bien un grupo de amonio cuaternario y a indica un número entero que va

de 0 a 4 y b indica un número entero que va de 0 a 2000;



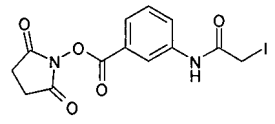
en la que:

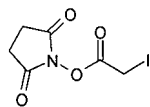
- Hal representa un átomo de halógeno;
 - X_{10} representa un átomo de halógeno o el grupo COOX_{14} , nitro, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$) no sustituido o halogenado, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_8$) no sustituido o halogenado, alqueno($\text{C}_2\text{-C}_8$) no sustituido o halogenado, alquino($\text{C}_2\text{-C}_8$) no sustituido o halogenado, cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_8$) no sustituido, arilo no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre amino, átomo de halógeno, grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$) no sustituido o halogenado, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_8$) no sustituido o halogenado;
 - cada uno de los X_{11} , X_{12} , X_{13} representa independientemente un átomo de hidrógeno o bien puede representar X_3 ;
 - o X_{10} y X_{11} forman conjuntamente un ciclo alquileo($\text{C}_2\text{-C}_5$), no sustituido o sustituido con uno a cinco grupos alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$);
 - o X_{10} o X_{11} forman conjuntamente con X_{12} un ciclo alquileo($\text{C}_1\text{-C}_5$), no sustituido o sustituido con uno a cinco grupos alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$)
 - y X_{14} es -H o un grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$);
- en presencia de un derivado de criptocina que comprende un grupo químico reactivo GCR1 de tipo -SH, el agente de selección de la diana se modifica con ayuda de un agente de modificación elegido entre succinimidil-4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato; sulfosuccinimidil-4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato;



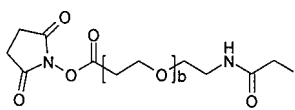
indicando ALK un grupo alquileo($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) y siendo b un

número entero comprendido entre 0 y 2000;





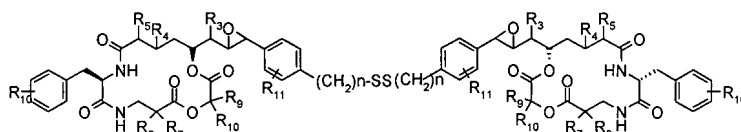
; succinimidil-N-bromoacetato; succinimidil-3-(N-

bromoacetamido)propionato; , siendo b un número entero comprendido entre 0 y 2000.

14. Un conjugado susceptible de ser obtenido por el procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 13.
15. Un conjugado según la reivindicación 14, caracterizado por una DAR determinada a partir de la desconvolución del espectro HRMS superior a 1, con preferencia comprendida entre 2 y 10 y más particularmente entre 2 y 7.
16. Un conjugado según la reivindicación 14, caracterizado por una DAR determinada con ayuda de un espectrofotómetro UV superior a 0,5, con preferencia superior a 1, más particularmente comprendida entre 1 y 10, aún más particularmente entre 2 y 7, siendo calculada la DAR por la ecuación:
- $$\text{DAR} = c_D / c_A$$
- en la que:
- $$c_D = [(\epsilon_{A \lambda 1} \times A_{\lambda 2}) - (\epsilon_{A \lambda 2} \times A_{\lambda 1})] / [(\epsilon_{D \lambda 2} \times \epsilon_{A \lambda 1}) - (\epsilon_{A \lambda 2} \times \epsilon_{D \lambda 1})]$$
- $$c_A = [A_{\lambda 1} - (c_D \times \epsilon_{D \lambda 1})] / \epsilon_{A \lambda 1}$$
- y
- indicando $A_{\lambda 1}$ y $A_{\lambda 2}$ respectivamente las absorbancias de la solución de conjugado respectivamente a las longitudes de onda $\lambda 1$ y $\lambda 2$;
- indicando $\epsilon_{D \lambda 1}$ y $\epsilon_{D \lambda 2}$ respectivamente los coeficientes de absorción molares del derivado de criptoficina antes de la conjugación a dos longitudes de onda $\lambda 1$ y $\lambda 2$, coeficientes medidos sobre los compuestos de la fórmula (II) de tipo $-SZ_a$ con $Z_a = -SMe$ o de tipo $-C(=O)-Z_bR_b$ con $Z_bR_b = -OMe$ o $-OCH_2-CH=CH_2$;

indicando $\varepsilon_{A \lambda 1}$ y $\varepsilon_{A \lambda 2}$ respectivamente los coeficientes de absorción molares del anticuerpo desnudo antes de la conjugación a las dos longitudes de onda $\lambda 1$ y $\lambda 2$.

17. Un conjugado según la reivindicación 22, en el que $\lambda 1 = 280$ nm y $\lambda 2$ se elige en la gama de longitudes de onda específicas 246 nm - 252 nm.
18. Una solución de conjugado susceptible de ser obtenida por el procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 13, o que comprende el conjugado tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 14 a 17.
19. Un derivado de criptoficina de la fórmula:



teniendo los grupos R_1 a R_{11} los mismos significados que en las reivindicaciones 1, 6 o 7 y siendo n un número entero que va de 1 a 6.