

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

Doctor

Jefe División de Nuevas Creaciones

José Luis SALAZAR LOPEZ

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-002587- -00015-0000

Fecha: 2012-04-20 15:33:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

REF: Expediente No. **06-002.587**
Patente de Invención: **"UN CONJUGADO CITOTOXICO CA6
ANTIGENO-ESPECIFICO Y METODOS PARA
UTILIZAR EL MISMO"**
Fase Nacional: **PCT/US2004/023340**
Titular: **IMMUNOGEN, INC.**

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

OFICIO No. 19531 NOTIFICADO POR ESTADO DE 16 DE DICIEMBRE DE 2011.

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **IMMUNOGEN, INC**, domiciliado en 830 Winter Street, Waltham, Massachusetts, Estados Unidos de America; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No.19531, notificado por fijación en lista 16 de diciembre de 2011, y cuya prorroga de términos fue presentada mediante escrito presentado ante su Despacho el 29 de febrero de 2012, me permito:

Manifestar:

1.- En el informe oficial emitido sobre la presente solicitud, se han emitido las objeciones que a continuación se resumen:

a.- Exclusiones de la patentabilidad:

El objeto de las reivindicaciones 71 a 76 hacen referencia a un método *ex vivo* que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición a un cáncer como carcinoma de ovario, neoplasma de cérvix, etc., y que corresponde a un método de tratamiento que no es patentable de acuerdo con el artículo 20, D486, literal (d).

b.- De las Reivindicaciones:

- El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un número excesivo de

reivindicaciones independientes (5), lo cual hace difícil definir el objeto que se busca proteger.

- La reivindicación 1 contiene la expresión "por lo menos", la cual no es clara.... Se sugiere reivindicar el anticuerpo por las secuencias específicas que lo conforman.

- La referencia a estructuras parciales del anticuerpo no son válidas puesto que no es una estructura activa, probada, ni definida.

- Existe inconsistencia en la definición del anticuerpo no murino de la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes 2-7 que se refieren a las SEQ ID No. 7 y 9 que son murinas.

- Las reivindicaciones 2, 3, 5 y 6 caracterizan el anticuerpo por un porcentaje de identidad de las secuencias de amino ácidos de sus cadenas, lo que es ambiguo que no permiten definir la invención ni que pueda ser reproducida por el experto en la materia ya que no permite establecer a que secuencia se refiere.... Es necesaria esta definición para obtener actividad en un anticuerpo, ya que el cambio de un aminoácido puede alterar su especificidad.

- El polinucleótido de las reivindicaciones 8 y 9 no se encuentra adecuadamente caracterizado puesto que se reclama según un resultado a alcanzar.

- Las reivindicaciones 14 y 15 son reivindicaciones de producto y solo pueden definirse por su proceso de fabricación si el producto no se puede definir por sus características estructurales. Si lo que se quiere proteger es su método de obtención, el preámbulo debe corresponder a un procedimiento y adicionalmente especificar los pasos que conllevan a obtener el producto final.

- El conjugado citotóxico no se caracteriza por su estructura, secuencias, etc., si no por su función sobre el glicotopo CA.

- La reivindicación 18 no tiene soporte en la descripción puesto que no se encuentran realizaciones que contengan un conjugado citotóxico unido covalentemente por un enlace PEG.

- Solo se presenta soporte en la descripción para los conjugados que contienen los agentes citotóxicos DM1 y DM4, por lo tanto los demás compuestos reivindicados exceden la materia proteger y deben retirarse del capítulo reivindicatorio.

- Se reivindica un método *ex vivo* en las reivindicaciones 62 a 67 y 71 a 75, los cuales caractericen adecuadamente dicho método.

- Las reivindicaciones 68-70, referentes a una composición no son claras, puesto que no caracterizan inequívocamente los compuestos y proporciones de estos.

c.- Unidad de Invención:

- Se considera que hay 4 invenciones sin relación técnica: Reivindicaciones 1-13, Reivindicaciones 14 y 15, Reivindicaciones 16 a 75 y Reivindicaciones 76 a 87.

d.- Cumplimento de los requisitos de patentabilidad:

Novedad: La reivindicación 16 define un conjugado citotóxico que comprende un agente de enlace celular y un agente citotóxico, el agente de enlace celular se enlaza al glicotopo CA6. Considerando el antecedente divulgado en el documento D1, la reivindicación 16 no es nueva, como tampoco lo son las reivindicaciones 17 a 23.

Nivel Inventivo: La reivindicación 24, y sus dependientes 25 a 75 no cumplen con el requisito de nivel inventivo, a la luz de los documentos del estado de la técnica D1 y D2.

2.- En contestación a las objeciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

Acompañamos a esta respuesta un nuevo juego de reivindicaciones (1-87), todas sustentadas en el contenido de la solicitud originalmente presentada, el cual no ha sido ampliado en modo alguno.

Cabe destacar además que no coincidimos con algunas de estas observaciones, como a continuación argumentamos:

a.- Exclusiones de la patentabilidad:

En las nuevas reivindicaciones, las reivindicaciones 59-66 y 69-73 hacen referencia a un método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicotopo CA6, y en dicho método se especifica que la realización preferida es *in vitro*. Este método se define por pasos que claramente se ejecutan fuera del cuerpo humano, por lo tanto no caen dentro de las exclusiones de la patentabilidad del artículo 20 de la Decisión 486, literal d, como se ha objetado.

b.- De las Reivindicaciones:

- En cuanto a la observación que el capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un número excesivo de reivindicaciones independientes (5), lo cual hace difícil definir el objeto que se busca proteger, entendemos que una solicitud de patente, siempre y cuando sus reivindicaciones se relacionen con único concepto inventivo como ocurre en el presente caso, podrá abarcar todos los objetos de invención y comprender todas aquellas reivindicaciones independientes que permitan salvaguardar el derecho exclusivo del solicitante para proteger cabalmente su invención.

Las nuevas reivindicaciones pretenden proteger diferentes objetos de invención, a saber un anticuerpo no-murino aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo, caracterizados por su secuencia de aminoácidos específica (reivindicaciones 1 a 4), el polinucleótido que codifica dicho anticuerpo o fragmento de enlace a epitopo del mismo (reivindicaciones 5 y 6), el vector que comprende estos nucleótidos (reivindicaciones 7 a 10), el método para obtener un anticuerpo o fragmento del mismo mejorado a partir del

del anticuerpo de las reivindicaciones 1-4 (reivindicaciones 11 y 12), el anticuerpo mejorado obtenido por el procedimiento anterior (reivindicación 13), un conjugado citotóxico que comprende el anticuerpo o su fragmento de enlace a epitopo de las reivindicaciones 1-4 y 13, y un agente citotóxico (reivindicaciones 14 a 58) y una composición donde está contenido dicho conjugado citotóxico (reivindicaciones 66 a 68), así como un juego de reactivos donde está contenido dicho conjugado citotóxico o dicha composición que lo contiene (reivindicaciones 74 a 85), y la realización particular de dicho conjugado citotóxico de las reivindicaciones 86 y 87.

Pero podrá apreciarse claramente que el concepto inventivo común a todas estas reivindicaciones es precisamente el anticuerpo monoclonal definido en la reivindicación 1 principal por su secuencia particular de aminoácidos, donde radica su novedad y distintividad, con respecto a anticuerpos similares en cuanto a especificidad, descritos previamente en el estado de la técnica.

La expresión “por lo menos” objetada se ha eliminado de las nuevas reivindicaciones y el anticuerpo, así como un fragmento funcional derivado del mismo, se han reivindicado según sus secuencias, así como se han eliminado de las reivindicaciones referidas a las SEQ ID No. 7 y 9 para evitar discrepancias con lo reivindicado en la nueva reivindicación 1.

En cuanto a la objeción sobre la caracterización del anticuerpo por un porcentaje de identidad de las secuencias de amino ácidos de sus cadenas, aclaramos que un conocedor en el campo técnico en cuestión entenderá que cualquier modificación dentro del 10% de la secuencia original del anticuerpo, siempre y cuando éste se una al antígeno correspondiente (condición que ahora se ha incluido en la nueva reivindicación 1), podrá considerarse dentro del alcance y como parte de la invención en su concepción más general.

Con respecto a la observación que el polinucleótido de las reivindicaciones 8 y 9 (ahora reivindicado en las nuevas reivindicaciones 5 y 6) no se encuentra adecuadamente caracterizado puesto que se reclama según un resultado a alcanzar, discrepamos respetuosamente de la misma, ya que una reivindicación de producto puede definirse, no solo por su estructura, si no en este caso por tratarse de un anticuerpo, por su especificidad de unión, que no es un resultado a alcanzar sino una característica técnica intrínseca a dicho anticuerpo.

Para superar la objeción sobre las reivindicaciones 14 y 15 anteriores, éstas se han convertido en reivindicaciones de método (nuevas reivindicaciones 11 y 12).

En cuanto a la observación sobre la caracterización del conjugado citotóxico, nuevamente afirmamos que es un error considerar que su especificidad de unión es una función y no una característica intrínseca a los componentes que forman parte del mismo, en este caso el anticuerpo particular objeto principal de esta invención.

También discrepamos de la afirmación que la reivindicación 18 no tiene soporte en la descripción puesto que no se encuentran realizaciones que contengan un conjugado citotóxico unido covalentemente por un enlace PEG. En la página 52, párrafos 173 y 174 de la publicación internacional de la cual se deriva la presente solicitud de

patente, se expone la posibilidad de realizar este tipo de unión covalente para formar el agente citotóxico, así como se dan referencias complementarias para que un experto en la materia pueda reproducir y usar la invención.

Tampoco aceptamos la objeción de que solo se presenta soporte en la descripción para los conjugados que contienen los agentes citotóxicos DM1 y DM4, y que los demás compuestos reivindicados exceden la materia proteger y deben retirarse del capítulo reivindicatorio. Si se lee detenidamente la descripción de la presente solicitud se observarán indicaciones, ya sea por medio de referencias o ejemplos específicos, para preparar los conjugados reivindicados. Aclaremos que los ejemplos de realización que se incluyen en una solicitud de patente son a modo de ilustración de la invención, y en modo alguno deben considerarse como limitaciones para restringir el alcance de la misma. Solamente en el caso que el examinador entendiera que la propuesta no pudiera llevarse a la práctica a partir de los conocimientos que existen en el campo técnico en cuestión, es que podría aceptarse este tipo de objeción como para retirar una reivindicación de la solicitud. Claramente este no es el caso.

c.- Unidad de Invención:

En cuanto a la falta de unidad de invención alegada por el examinador, en nuestro comentario al punto 1 sobre el exceso de reivindicaciones aclaramos que si bien existen diferentes objetos protegibles dentro de la presente invención, todos ellos guardan inequívocamente unidad de invención, ya que se basan en los anticuerpos de la reivindicación 1, definidos por sus secuencias de aminoácidos nuevas e inventivas.

d.- Cumplimiento de los requisitos de patentabilidad:

Con las limitaciones introducidas en las nuevas reivindicaciones aquí presentadas, en particular definiendo los nuevos anticuerpos contra el glicotopo CA6 por las secuencias de sus cadenas pesada y ligera, respetuosamente considero que la invención ha quedado claramente distinguida a partir de los documentos del estado de la técnica citados D1 y D2.

Aún más, la invención proporciona nuevos anticuerpos monoclonales no murinos que se conjugan con agentes citotóxicos para dirigirse de manera específica y efectiva a diferentes tipos de células cancerosas.

Un experto en el campo técnico de los anticuerpos monoclonales podrá comprender que dada la impredecibilidad de esta tecnología, con los antecedentes que se han citado no era posible anticipar la obtención de los anticuerpos específicos reivindicados en la presente solicitud ni de los conjugados citotóxicos que se obtiene a partir de ellos.

Un ejemplo claro de que la invención es patentable y satisface plenamente los requisitos de patentabilidad, es que una patente análoga para la misma se ha concedido para el territorio Europeo, bajo el número de patente EP1660513 B1 sin que se

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 06-002587

Pagina 6 de 6

presentaras oposiciones a dicha patente.

Por todo lo anteriormente argumentado solicito que, sobre la base de las nuevas reivindicaciones que aquí se adjuntan, se proceda a la concesión de la patente colombiana correspondiente.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, consideramos que se han subsanado todos y cada uno de las objeciones expuestas por el examinador, por tanto creemos que el nuevo capítulo reivindicatorio contiene materia nueva susceptible de considerarse con suficiente nivel inventivo, conforme lo establece el art 30 de la Decisión 486.

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las nuevas reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486.

ANEXO:

- (i) Capítulo reivindicatorio.

PETICIÓN:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo de reivindicaciones que se presenta, así como los argumentos expuesto, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con al ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite, teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con las exigencias establecidas en la D486

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo no-murino aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada al menos 90% idéntica a una secuencia de amino ácidos representada por las ID SEC NOs: 10 u 11, y una región variable de cadena ligera al menos 90% idéntica a una secuencia de amino ácidos representada por la ID SEC NO: 8; donde dicha región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen secuencia de amino ácidos representadas por las ID SEC NOS: 1, 2 ó 21 y 3, respectivamente,

y donde dicha región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen secuencia de amino ácidos representadas por las ID SEC NOS: 4-6, respectivamente,

con la condición de que dicho anticuerpo o fragmento de enlace a epitopo del mismo se unen específicamente al antígeno.

2. El anticuerpo aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha región variable de cadena ligera o fragmento de la misma tiene la secuencia de amino ácidos de ID SEC NO: 8.

3. El anticuerpo aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la región variable de cadena pesada o fragmento de la misma tiene la secuencia de amino ácidos de ID SEC NO: 10, o ID SEC NO:11.

4. El anticuerpo aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo de conformidad con la reivindicación 1, donde dicha región variable de cadena que tiene la secuencia de amino ácidos representada por las ID SEC NOs: 10 u 11, y donde dicha región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de amino ácidos representada por la ID SEC NO: 8.

5. Un polinucleótido aislado que codifica un anticuerpo o un fragmento de enlace a epitopo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Un polinucleótido aislado que codifica una cadena ligera o cadena pesada de un anticuerpo o un fragmento de enlace a epitopo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

7. Un vector aislado que comprende el polinucleótido de conformidad con la

reivindicación 5.

8. Un vector aislado que comprende el polinucleótido de conformidad con la reivindicación 6.

9. El vector aislado de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque dicho vector es un vector de expresión que expresa dicho anticuerpo o fragmento de enlace a epitopo.

10. El vector aislado de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque dicho vector es un vector de expresión que expresa dicho anticuerpo o fragmento de enlace a epitopo.

11. Un método para obtener el anticuerpo aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo mejorado, caracterizado porque comprende los pasos de:

(a) proporcionar un polinucleótido de ADN que codifica un anticuerpo o fragmento de enlace a epitopo del mismo que comprende al menos una secuencia seleccionada a partir del grupo que consiste de las ID SEC NOs: 1 a 11 y 21;

(b) introducir al menos una mutación, eliminación o inserción de nucleótido dentro del polinucleótido de ADN de (a) de manera que tal al menos un residuo de la secuencia de amino ácidos codificada por el polinucleótido de ADN es cambiado;

(c) expresar un anticuerpo o fragmento de anticuerpo codificado por el polinucleótido de ADN de (b); y

(d) tamizar dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo expresado para una mejora en la afinidad de enlace para una célula que expresa el glicotopo CA6, produciendo de esta manera un anticuerpo o fragmento de enlace a epitopo del mismo mejorado.

12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque dicha al menos una mutación, eliminación o inserción de nucleótido se hace a través de un método seleccionado a partir del grupo que consiste de mutagénesis sitio-dirigida mediada por oligonucleótido, mutagénesis en casete, PCR propensa a error, transposición de ADN y el uso de cepas mutadoras de *E. coli*.

13. Un anticuerpo aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo mejorado obtenido por el método de las reivindicaciones 11 y 12, donde dicho anticuerpo o dicho fragmento de enlace a epitopo del mismo se enlaza a una célula que expresa el glicotopo CA6, y donde dicho anticuerpo mejorado o fragmento de enlace a epitopo del mismo

comprende al menos una región variable de cadena pesada y al menos una región variable de cadena ligera, donde dicha región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen secuencia de amino ácidos representadas por las ID SEC NOS: 1, 2 ó 21 y 3, respectivamente, y donde dicha
 5 región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen secuencia de amino ácidos representadas por las ID SEC NOS: 4-6, respectivamente.

14. Un conjugado citotóxico aislado, que comprende el anticuerpo aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo de conformidad con las reivindicaciones 1-4 y 13
 10 enlazado a un agente citotóxico, donde dicho anticuerpo o fragmento de enlace a epitopo del mismo es un miembro del grupo que consiste de un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un fragmento de un anticuerpo, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de superficie modificada, un equivalente funcional de un anticuerpo, y un anticuerpo mejorado.

15. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado
 15 porque dicho anticuerpo aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo y el agente citotóxico se enlazan covalentemente.

16. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque dicho anticuerpo aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo y el agente citotóxico se enlazan covalentemente a través de un grupo de enlace PEG.

20 17. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque dicho anticuerpo aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo y el agente citotóxico se enlazan covalentemente a través de una funcionalidad tiol o disulfuro de dicho agente citotóxico.

18. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado
 25 porque dicho fragmento de anticuerpo es seleccionado a partir de un grupo que consiste de un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fd, un fragmento Fvs (scFv) de cadena simple, un anticuerpo de cadena simple, un fragmento Fvs (sdFv) enlazado con disulfuro y un fragmento que comprende un dominio VL o VH.

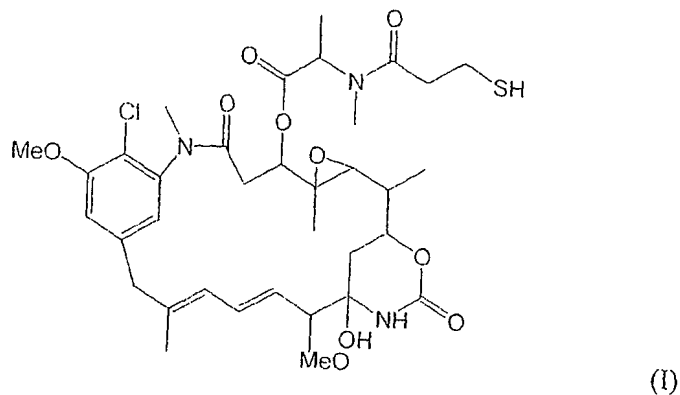
19. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado
 30 porque dicho anticuerpo o fragmento de enlace a epitopo del mismo es un anticuerpo monoclonal anti-CA6 o un fragmento de enlace a epitopo del mismo.

20. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque dicho anticuerpo aislado es un anticuerpo monoclonal anti-CA6 DS6 no-murino o un fragmento de enlace a epitopo del mismo.

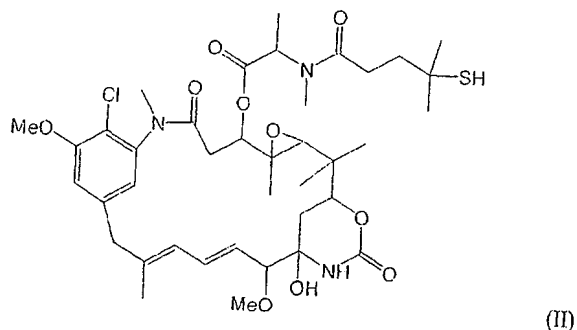
21. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque dicho anticuerpo aislado es un anticuerpo monoclonal anti-CA6 DS6 no-murino de superficie modificada humanizado o un fragmento de enlace a epitopo del mismo.

22. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque dicho agente citotóxico es un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste de compuesto de maitansinoide, un compuesto de taxoide, un compuesto CC-1065, un compuesto de dolastatina, un compuesto de daunorrubicina, y un compuesto de doxorubicina.

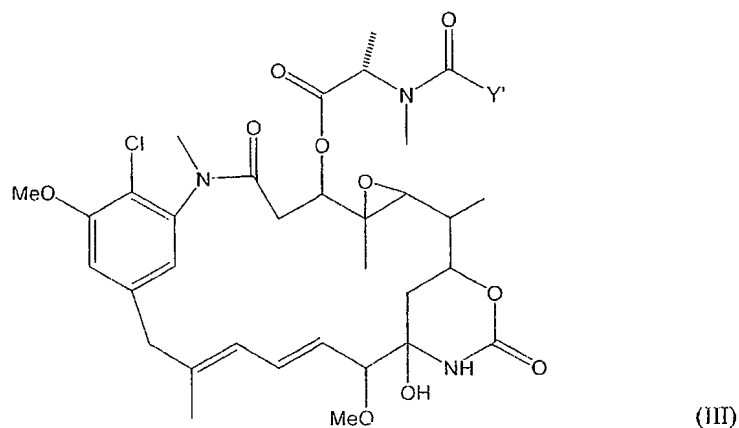
23. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque dicho agente citotóxico es la maitansina DM1 de la fórmula (I):



24. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque dicho agente citotóxico es la maitansina DM4 de la fórmula (II):

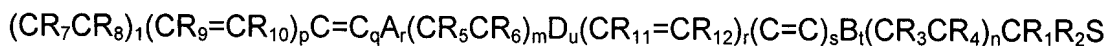


25. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la fórmula (III):



donde:

Y' representa



Z,

donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

A, B, D son cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene 3-10 átomos de carbono, simple o arilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo; R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} , y R_{12} son cada uno de manera independiente H, CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo radical;

l, m, n, o, p, q, r, s, y t son cada uno de manera independiente 0 o un entero desde 1 hasta 5, a condición de que al menos dos de l, m, n, o, p, q, r, s y t no son cero en ningún momento; y

Z is H, SR o -COR, donde R es alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos

de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, o simple o arilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo.

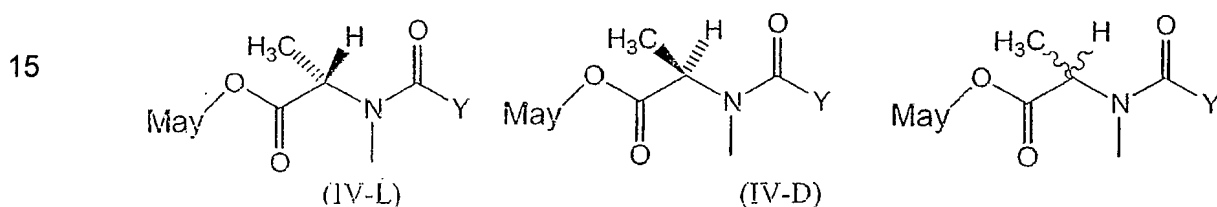
26. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque R_1 es H, R_2 es metilo y Z es H.

5 27. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo y Z es H.

28. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque R_1 es H, R_2 es metilo, y Z es $-SCH_3$.

10 29. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo, y Z es $-SCH_3$.

30. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque dicho agente citotóxico es una maitansina seleccionada a partir del grupo que consiste de las fórmulas (IV-L), (IV-D), y (IV-D,L):



(IV-D,L)

20 donde:

Y representa $(CR_7CR_8)_1(CR_5CR_6)_m(CR_3CR_4)_nCR_1R_2SZ$,

donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo;

l, m y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1 hasta 5, y

además n puede ser 0;

Z es H, SR o -COR donde R es alquilo o alquenilo lineal o ramificado que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, o simple o arilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo; y

5 May representa un maitansinoide que tiene la cadena lateral en C-3, C-14 hidroximetilo, C-15 hidroxilo o C-20 desmetilo.

31. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque R_1 es H, R_2 es metilo, R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son cada uno H, l y m son cada uno 1, n es 0, y Z es H.

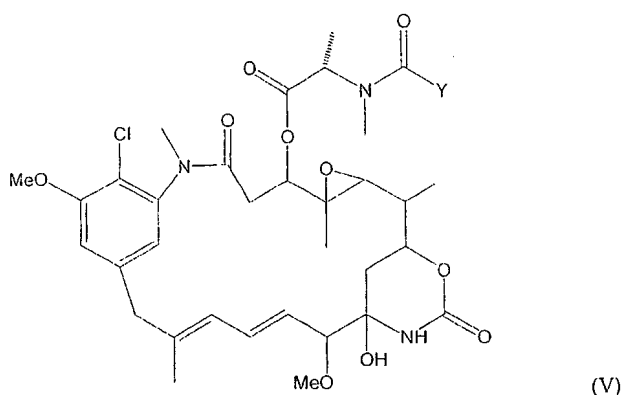
10 32. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo, R_5 , R_6 , R_7 , R_8 son cada uno H, l y m son 1, n es 0, y Z es H.

33. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque R_1 es H, R_2 es metilo, R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son cada uno H, l y m son cada uno 1, n es 0, y Z es -SCH₃.

15 34. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo, R_5 , R_6 , R_7 , R_8 son cada uno H, l y m son 1, n es 0, y Z es -SCH₃.

35. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque el agente citotóxico está representado por la fórmula (IV-L).

20 36. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la fórmula (V):



donde:

Y representa $(CR_7CR_8)_1(CR_5CR_6)_m(CR_3CR_4)_nCR_1R_2SZ_2$,

donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente CH₃, C₂H₅, alquilo o alquenilo lineal

que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alquenilo cíclico lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo;

l , m y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1 hasta 5, y además n puede ser 0;

y

Z es H, SR o COR, donde R es alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, o simple o arilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo.

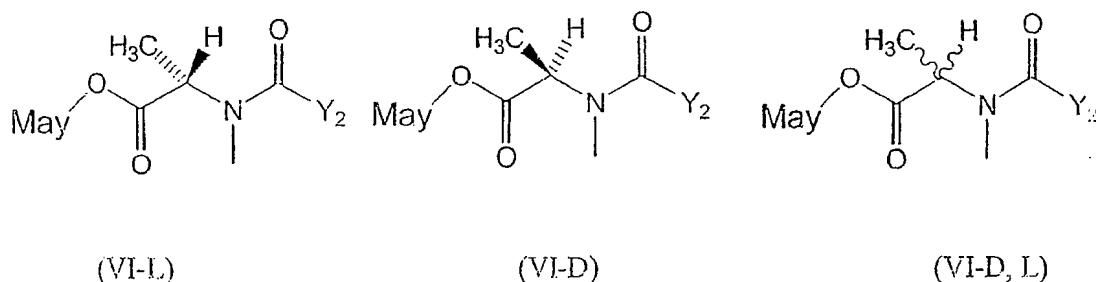
37. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque R_1 es H, R_2 es metilo, R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno H; l y m son cada uno 1; n es cero; y Z es H.

38. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo, R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno H; l y m son 1; n es cero; y Z es H.

39. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque R_1 es H, R_2 es metilo, R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno H; l y m son 1; n es cero; y Z es $-SCH_3$.

40. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo, R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno H; l y m son 1; n es cero; y Z es $-SCH_3$.

41. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina seleccionada a partir del grupo que comprende las fórmulas (VI-L), (VI-D) y (VI-D, L):



donde:

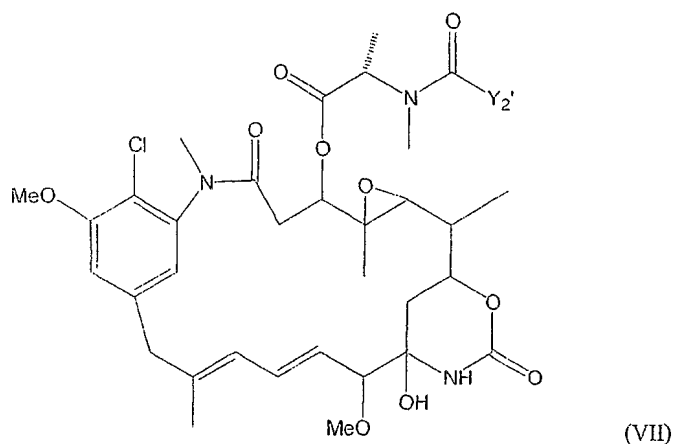
R₁ y R₂ son cada uno de manera independiente CH₃, C₂H₅, alquilo o alquenilo lineal

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son cada uno de manera independiente H, CH₃, C₂H₅, alquilo o alquenilo cíclico lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo;

Z2 es SR o COR, donde R es alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, o simple o arilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo; y

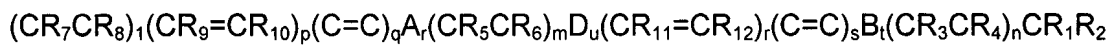
42. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la fórmula (VII):

20



donde:

Y_2' representa



SZ₂,

donde:

R₁ y R₂ son cada uno de manera independiente CH₃, C₂H₅, alquilo o alquenilo lineal o ramificado que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo, y además R₂ puede ser H;

A, B, y D es cada uno de manera independiente cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, simple o arilo sustituido, o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo;

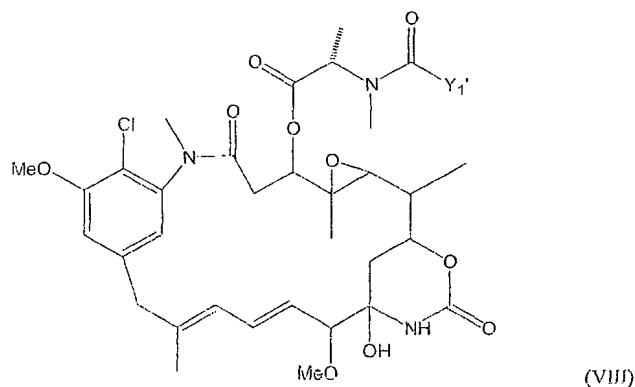
R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈, R₉, R₁₁, y R₁₂ son cada uno de manera independiente H, CH₃, C₂H₅, alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo;

l, m, n, o, p, q, r, s, y t son cada uno de manera independiente 0 o un entero desde 1 hasta 5, a condición de que al menos dos de l, m, n, o, p, q, r, s y t no son cero n ningún momento; y

Z₂ es SR o -COR, donde R es alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3-10 átomos de carbono, o simple o arilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo.

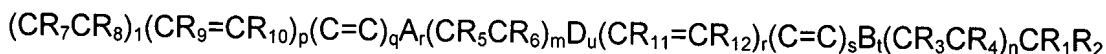
43. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque R₁ es H y R₂ es metilo.

44. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la fórmula (VIII):



donde:

Y_1 representa



S-,

5 donde:

A, B, y D, son cada uno de manera independiente cicloalquilo o cicloalqueno que tiene 3-10 átomos de carbono, simple o arilo sustituido, o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo;

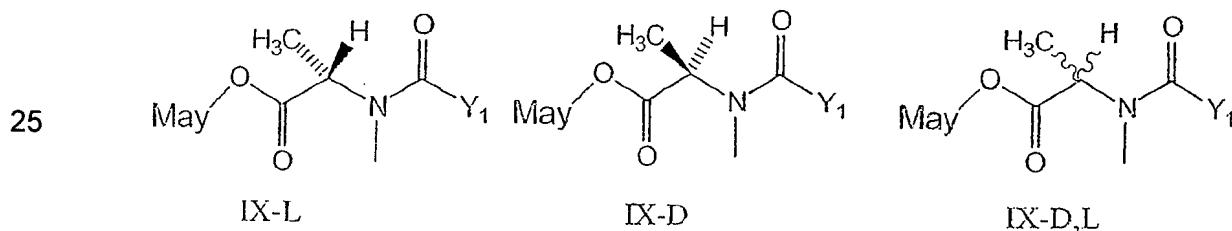
10 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 , R_9 , R_{11} , y R_{12} son cada uno de manera independiente H, CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alqueno lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alqueno ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo; y

15 l, m, n, o, p, q, r, s, y t son cada uno de manera independiente 0 o un entero desde 1 hasta 5, a condición de que al menos dos de l, m, n, o, p, q, r, s y t no sean cero en ningún momento.

45. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque R_1 es H y R_2 es metilo.

46. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo.

20 47. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina seleccionada a partir del grupo que comprende las fórmulas (IX-L), (IX-D), y (IX-D,L):



donde:

Y_1 representa $(\text{CR}_7\text{CR}_8)_1(\text{CR}_5\text{CR}_6)_m(\text{CR}_3\text{CR}_4)_n\text{CR}_1\text{R}_2\text{S}$,

30 donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alqueno lineal

que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, CH_3 , C_2H_5 alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo;

l, m y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1 hasta 5, y además n puede ser 0;

y

May representa un maitansinol que tiene la cadena lateral en C-3, C-14 hidroximetilo, C-15 hidroxilo o C-20 desmetilo.

48. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque R_1 es H y R_2 es metilo o R_1 y R_2 son metilo.

49. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque R_1 es H, R_2 es metilo, R_5, R_6, R_7 y R_8 son cada uno H; l y m son cada uno 1; n es 0.

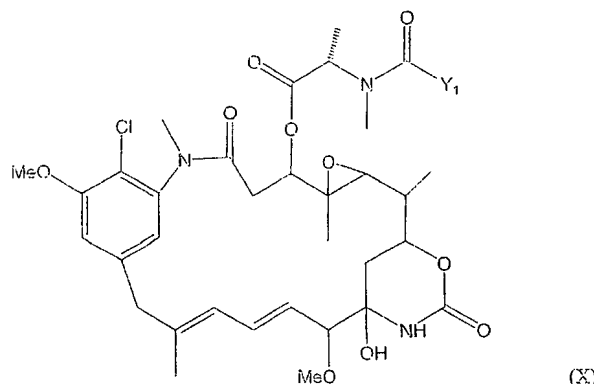
50. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo; R_5, R_6, R_7 y R_8 son cada uno H; l y m son 1; n es 0.

51. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque el maitansinoide está representado por la fórmula (IX-L).

52. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque el maitansinoide está representado por la fórmula (IX-L).

53. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque el maitansinoide está representado por la fórmula (IX-L).

54. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la fórmula (X):



donde:

Y_1 representa $(CR_7CR_8)_1(CR_5CR_6)_m(CR_3CR_4)_nCR_1R_2S-$,

5 donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

10 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo;

15 l , m y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1 hasta 5, y además n puede ser 0; y

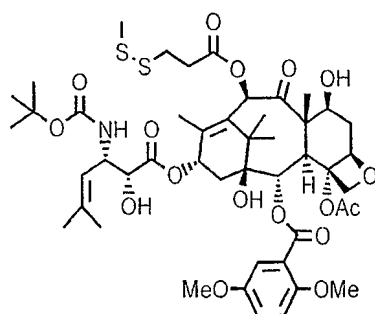
May representa un maitansinol que tiene la cadena lateral en C-3, C-14 hidroximetilo, C-15 hidroxilo o C-20 desmetilo.

20 55. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque R_1 es H, R_2 es metilo, R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno H, l y m son cada uno 19 y n es 0.

56. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo; R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno H; l y m son 1; y n es 0.

25 57. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque donde dicho anticuerpo o fragmento de enlace a epítopo del mismo es una versión humanizada del anticuerpo monoclonal anti-CA6 DS6 murino o un fragmento de enlace a epítopo del mismo y donde dicho agente citotóxico es DM1 o DM4.

58. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el agente citotóxico es el taxano de la fórmula (II):



(XI)

59. Un método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicotopo CA6, que comprende poner en contacto una célula que expresa el glicotopo CA6 con el conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 14, donde dicha célula es una célula de cáncer, de un cáncer seleccionado a partir del grupo que consiste de carcinoma de ovario seroso, carcinoma de ovario endometriode, neoplasma del cervix uterino, neoplasma del endometrio, neoplasma de la vulva, carcinoma de seno, tumor pancreático, y tumor del urotelio.

60. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicotopo CA6 de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende un anticuerpo monoclonal anti-CA6 o un fragmento de enlace a epitopo del mismo y DM1 o DM4 como el agente citotóxico.

61. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicotopo CA6 de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende un anticuerpo monoclonal anti-CA6 o un fragmento de enlace a epitopo del mismo y un taxano como el agente citotóxico.

62. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicotopo CA6 de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión de superficie modificada humanizada del anticuerpo murino DS6 o un fragmento de enlace a epitopo del mismo y DM1 o DM4 como el agente citotóxico.

63. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicotopo CA6 de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión de superficie modificada humanizada del anticuerpo murino DS6 o un fragmento de enlace a epitopo del mismo y un taxano como el agente citotóxico.

64. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicotopo CA6 de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque la inhibición de crecimiento resulta en la muerte de la célula.

65. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicotopo CA6 de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el método es realizado *in vitro*.

66. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 14, donde dicho conjugado es una composición aislada, dicha composición aislada que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

67. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 66, donde dicha composición aislada comprende una versión humanizada del anticuerpo murino DS6 o un fragmento de enlace a epítipo del mismo y DM1 o DM4 como el agente citotóxico.

68. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 66, donde dicha composición aislada comprende una versión humanizada del anticuerpo murino DS6 o un fragmento de enlace a epítipo del mismo y un taxano como el agente citotóxico.

69. Un método *ex vivo* que comprende adicionar a una célula de cáncer la composición del agente citotóxico de conformidad con la reivindicación 66.

70. El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión de superficie modificada humanizada del anticuerpo murino DS6 o un fragmento de enlace a epítipo del mismo y DM1 o DM4 como el agente citotóxico.

71. El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión de superficie modificada humanizada del anticuerpo murino DS6 o un fragmento de enlace a epítipo del mismo y un taxano como el agente citotóxico.

72. El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque el cáncer es uno en el cual el glicotopo CA6 es expresado o sobreexpresado.

73. El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque el cáncer es seleccionado a partir de un grupo que consiste de carcinoma de ovario seroso, carcinoma de ovario endometriode, neoplasma del cervix uterino, neoplasma del endometrio, neoplasma de la vulva, carcinoma de seno, tumor pancreático, y tumor del urotelio.

74. Un conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 14 o la composición aislada de conformidad con la reivindicación 66, donde dicho conjugado está

en un conjunto de reactivos el cual comprende:

- a) un compartimiento que comprende el conjugado citotóxico; e
- b) instrucciones para usar el juego de reactivos.

75. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 74, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión de superficie modificada humanizada del anticuerpo murino DS6 o un fragmento de enlace a epitopo del mismo y DM1 o DM4 como el agente citotóxico.

76. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 74, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión de superficie modificada humanizada del anticuerpo murino DS6 o un fragmento de enlace a epitopo del mismo y un taxano como el agente citotóxico.

77. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 74, caracterizado porque las instrucciones comprenden instrucciones para tratar una muestra obtenida a partir de un sujeto que tiene un cáncer.

78. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 74, caracterizado porque el cáncer es uno en el cual el glicotopo CA6 es expresado o sobreexpresado.

79. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque el cáncer es seleccionado a partir del grupo que consiste de carcinoma de ovario seroso, carcinoma de ovario endometriode, neoplasma del cervix uterino, neoplasma del endometrio, neoplasma de la vulva, carcinoma de seno, tumor pancreático, y tumor del urotelio.

80. Un conjunto de reactivos que comprende una composición de conformidad con la reivindicación 66, el cual comprende además:

- a) un compartimiento que contiene la composición; e
- b) instrucciones para usar el juego de reactivos.

81. El conjunto de reactivos de conformidad con la reivindicación 80, caracterizado porque el conjugado citotóxico de la composición comprende una versión de superficie modificada humanizada del anticuerpo murino DS6 o un fragmento de enlace a epitopo del mismo y DM1 o DM4 como el agente citotóxico.

82. El conjunto de reactivos de conformidad con la reivindicación 80, caracterizado porque el conjugado citotóxico de la composición comprende una versión de superficie

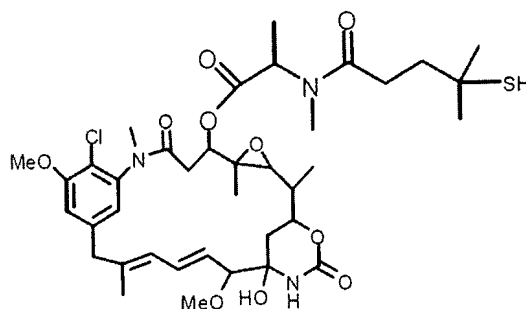
modificada humanizada del anticuerpo murino DS6 o un fragmento de enlace a epitopo del mismo y un taxano como el agente citotóxico.

83. El conjunto de reactivos de conformidad con la reivindicación 80, caracterizado porque las instrucciones comprenden instrucciones para tratar una muestra obtenida a partir de un sujeto que tiene un cáncer.

84. El conjunto de reactivos de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado porque el cáncer es uno en el cual el glicotopo CA6 es expresado o sobreexpresado.

85. El conjunto de reactivos de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado porque el cáncer es seleccionado a partir del grupo que comprende carcinoma de ovario seroso, carcinoma de ovario endometriode, neoplasma del cervix uterino, neoplasma del endometrio, neoplasma de la vulva, carcinoma de seno, tumor pancreático, y tumor del urotelio.

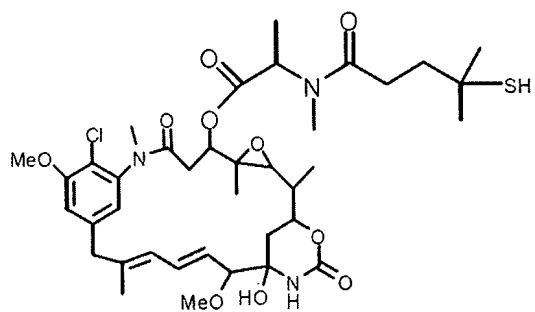
86. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 14, donde dicho anticuerpo aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo y dicho agente citotóxico están covalentemente enlazados a través de un enlazador N-succinimidil 4-(2-piridilditio) butanoato (SPDB), donde dicho agente citoóxico es la maitansina DM4 de fórmula (II):



(II),

donde de 1-10 moléculas de maitansina DM4 están enlazadas a dicho anticuerpo aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo.

87. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 14, donde dicho anticuerpo aislado o fragmento de enlace a epitopo del mismo y dicho agente citotóxico están enlazados covalentemente a través de un enlazador N-succinimidil 4-(2-piridilditio) butanoato (SPDB), donde dicho agente citoóxico es la maitansina DM4 de fórmula (II):



(II).