

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
Bogotá, 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- -00009-0000

Fecha: 2011-01-25 14:37:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 31

REF: Expediente No. 06-002587

Patente de Invención: "UN CONJUGADO CITOTÓXICO CA6
ANTIGENO-ESPECIFICO Y METODOS
PARA UTILIZAR EL MISMO"

Titular: IMMUNOGEN, INC.

CONTESTACION A LA ACCION OFICIAL No.12063 Y CONCEPTO TECNICO No.2998 NOTIFICADO POR ESTADO DE 17 DE SEPTIEMBRE DE 2010.

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 la Sociedad IMMUNOGEN, INC, domiciliada 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.12063 y Concepto Técnico No.2998, notificado por fijación en lista de 17 de septiembre de 2010, y cuya prórroga de términos fue presentada mediante escrito presentado ante su Despacho el 13 de diciembre de 2010, me permito:

Manifestar:

1. Enmiendas a las reivindicaciones

- 1.1. Atendiendo la buena sugerencia del examinador y teniendo en cuenta las objeciones realizadas en el primer examen de patentabilidad y el que por medio del presente escrito se da respuesta, se presenta un nuevo capítulo de reivindicaciones. Se ha modificado el capítulo reivindicatorio para que contenga un solo objeto inventivo, se ha definido de forma clara, concisa y se encuentra enteramente sustentado en la memoria descriptiva de la presente solicitud y no contienen materia que no haya sido incluida anteriormente.
- 1.2. El examinador objeta las reivindicaciones por considerar que en lo que se pretende reclamar se encuentran diferentes objetos inventivos, que no están sustentados en la descripción; e indica que la amplitud de las reivindicaciones es una extrapolación irracional de lo desarrollado. Al respecto nos permitimos indicarle, todas las invenciones reivindicadas comparten la característica técnica especial de enlazar o proveer un medio de enlace a un novel sialoglicótopo CA6 en el receptor de mucina Muc1 en virtud de su semejanza substancial a DS6. Todo esto se encuentra debidamente enseñado y soportado en la descripción (ej: pág. 4-10 y 11-19 de la descripción publicada – que incluye datos extensos y suficientes para apoyar todas las reivindicaciones de anticuerpos que comparten esta presentación técnica especial). Por tanto todo lo que se reivindica en la presente solicitud (a manera de ejemplo, los vectores, polinucleótido, conjugante citotóxico, composiciones terapéuticas, etc.) necesariamente comparten una presentación técnica especial que es proveer un enlace a novel sialoglicótopo CA6 en el receptor de mucina Muc1 en virtud de la relación con el DS6.

Ahora, es importante precisar que la presentación técnica especial está presente en las reivindicaciones de la presente solicitud, implícita o explícitamente porque cada reivindicación incluye referencias a DS6 (ej., la reivindicación 1 señala secuencias de DS6; la reivindicación 15 señala una especificidad DS6 en una forma de relleno; la reivindicación 23 señala la producción de una mejora de DS6 basado en un anticuerpo mediante la recitación secuencial.

- 1.3. Todas las reivindicaciones están esencialmente dirigidas para y/o proveer un anticuerpo y por tanto son suficientemente relacionadas con esencia técnica; los anticuerpos reivindicados comparten el propósito de enlazarse al glicótopo CA6; y todos los anticuerpos actúan muy similar al enlace de epítope del glicótopo CA6.
- 1.4. Todas las reivindicaciones de anticuerpo y de fragmento son relacionadas al anticuerpo anti-CA6 y DS6 (ej., por virtud explícita que señala las características de las referencias de los anticuerpos, etc.) que, están sustentadas en el capítulo descriptivo, en la página 2 del capítulo descriptivo inicial que enseña: at, inter alia, que indica: “ La presente invención provee, entre otros, un anticuerpo monoclonal anti-CA6, un anticuerpo humanizado anti-CA6 y versiones humanizadas y fragmentos de anticuerpo de anti-CA6. Cada uno de estos anticuerpos y fragmentos de anticuerpo de la presente invención esta designada a específicamente reconocer y enlazar el glicótopo CA6 en la superficie de la célula. CA6 es conocido para ser expresado por muchos tumores humanos: 95% de los carcinomas de ovario seroso, 50% de los carcinomas de ovario endometriode, 50% de los neoplasmas del cervix uterino, 69% de los neoplasmas del endometrio, 80% de los neoplasmas de la vulva, 60% de los carcinomas de seno, 67% de los tumores pancreáticos, y 48% de los tumores del urotelio, aunque es raramente expresado por el tejido humano normal.
- 1.5. Consideramos que las reivindicaciones aquí presentadas están conforme lo establece la Decisión 486 y el TRIPS en su artículo 28, que al respecto indica sobre los derecho que confiere la patente y establece que el objeto de la patente es un producto, y un proceso, y el propietario puede impedir a terceros el hacer, usar, ofrecer en venta, vender, o importar el productos o el proceso patentado. Por tanto el solicitante tiene el derecho de prevenir que terceras personas – que no tengan consentimiento del dueño - de usar el proceso y de por lo menos hacer o utilizar el producto obtenido mediante este proceso. Consecuentemente, consideramos que algunas objeciones

del examinador van en contra de lo establecido en los acuerdos suscritos y violarían los intereses del solicitante.

- 1.6. 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.

2. Unidad de invención

- 2.1. El examinador considera que la presente invención no tiene unidad de invención, dado que contempla diferentes conceptos inventivos.

Teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta, consideramos que las nuevas reivindicaciones tienen nivel inventivo y conforman un único concepto inventivo.

- 2.2. El examinador indica que los anticuerpos en las reivindicaciones 1 a 10 así como los nucleótidos que lo producen obedecen a material biológico que **"puede"** (subrayado y negrilla mía) existir en la naturaleza. Al respecto debemos manifestarle que los anticuerpos NO EXISTEN EN LA NATURALEZA, sino por el contrario es un producto de la ingeniosidad humana, como se enseña, entre otras, en las paginas 20-22 y 36 del capítulo descriptivo y los Ejemplos 6-13. Por lo tanto como bien lo indica el examinador "puede" pero no es el caso de la presente solicitud.

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las 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.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

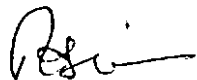
3. ANEXO:

(i) Capítulo reivindicatorio.

4. 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

06/1884/P000536

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo no-murino o fragmento de enlace de epítope del mismo que comprende por lo menos una región de determinación complementaria que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada a partir del grupo que consta de ID SEC NOS: 1-6.

2. Un anticuerpo no-murino o fragmento de enlace de epítope de mismo que comprende por lo menos una región variable de cadena pesada o fragmento de la misma y por lo menos una región variable de cadena ligera o fragmento de la misma, caracterizado porque dicha por lo menos una región variable de cadena pesada o fragmento de la misma comprende tres regiones de determinación complementarias secuenciales que tienen secuencias de amino ácido representadas por ID SEC NOS: 1-3, respectivamente:

G D S V P F A Y (ID SEC NO: 3)

y en donde dicha por lo menos una región variable de cadena ligera o fragmento de la misma comprende tres regiones de determinación complementaria secuenciales que tienen secuencias de amino ácido representadas por ID SEC NOS: 4-6, respectivamente.

3. El anticuerpo o fragmento de enlace de epítope del mismo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque la región variable de cadena ligera o fragmento de la misma tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia para una secuencia de amino ácido representada por ID SEC NO: 7 o ID SEC NO: 8:

4. El anticuerpo o fragmento de enlace de epítope del mismo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque la región variable de cadena ligera o fragmento de la misma tiene por lo menos

95% de identidad de secuencia para la secuencia de amino ácido de ID SEC NO: 7 o ID SEC NO: 8.

5 5. El anticuerpo o fragmento de enlace de epítoto del mismo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque la región variable de cadena ligera o fragmento de la misma tiene la secuencia de amino ácido de ID SEC NO: 7 o ID SEC NO: 8.

10 6. El anticuerpo o fragmento de enlace de epítoto del mismo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque la región variable de cadena pesada o fragmento de la misma tiene por lo menos 90% de identidad de secuencia para una secuencia de amino ácido seleccionada a partir de un grupo que comprende ID SEC NO: 9, ID SEC NO: 10 y ID SEC NO: 11:

15 7. El anticuerpo o fragmento de enlace de epítoto del mismo de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque la región variable de cadena pesada o fragmento de la misma tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia para la secuencia de amino ácido de ID SEC NO: 9, ID SEC NO: 10, o ID SEC NO: 11.

20 8. El anticuerpo o fragmento de enlace de epítoto del mismo de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque la región variable de cadena o fragmento de la misma tiene la secuencia de amino ácido de ID SEC NO: 9, ID SEC NO: 10, o ID SEC NO: 11.

9. Unnucleótido que codifica un anticuerpo o un fragmento de enlace de epítoto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 6.

25 10. Un polinucleótido que codifica una cadena ligera o pesada de un anticuerpo o un fragmento de enlace de epítoto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 6.

11. Un vector que comprende el polinucleótido de conformidad con la reivindicación 9.

12. Un vector que comprende el polinucleótido de conformidad con la reivindicación 10.

5 13. El vector de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque dicho vector es un vector de expresión que expresa dicho anticuerpo o fragmento de enlace de epítoto.

10 14. El vector de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque dicho vector es un vector de expresión que expresa dicho anticuerpo o fragmento de enlace de epítoto.

15 15. Un anticuerpo de roedor humanizado o un fragmento de enlace de epítoto del mismo que se enlaza a glicótopo CA6, producido por un método de aplicación de doble superficie que comprende:

(a) generar alineaciones de posición a partir de distribuciones de
15 accesibilidad relativa de estructuras cristalográficas de rayos-x de un depósito de regiones variables de cadena pesada y ligera de anticuerpo de roedor y humano para producir un conjunto de posiciones expuestas de superficie de estructura de región variable de cadena pesada y ligera, en donde las posiciones de alineación para todas las regiones variables
20 de roedor y humano son por lo menos aproximadamente 98% idénticas;

(b) definir para un anticuerpo de roedor o fragmento de enlace de epítoto del mismo un conjunto de residuos de amino ácido expuestos de superficie de estructura de región variable de cadena pesada y ligera utilizando dicho conjunto de posiciones expuestas de superficie de
25 estructura de región variable de cadena pesada y ligera generadas en la etapa (a);

(c) identificar a partir de las secuencias de amino ácido de

anticuerpo un conjunto de residuos de amino ácido expuestos de superficie de estructura de región variable de cadena pesada y ligera que es más estrechamente idéntico al conjunto de residuos de amino ácido expuestos de superficie de roedor definido en la etapa (b);

5 (d) sustituir, en la secuencia de amino ácido de estructura de región variable de dicho anticuerpo de roedor o fragmento de enlace de epítotope del mismo, el conjunto de residuos de amino ácido expuestos de superficie de estructura de región variable de cadena pesada y ligera definidos en la etapa (b) con el conjunto de residuos de amino ácido
10 expuestos de superficie de estructura de región variable de cadena pesada y ligera identificados en la etapa (c);

 (e) construir modelos tri-dimensionales de la región variable del anticuerpo de roedor o fragmento de enlace de epítotope del mismo y de la región variable de dicho anticuerpo de roedor o fragmento de enlace de
15 epítotope del mismo resultante a partir de la sustitución especificada en la etapa (d);

 (f) comparar los modelos tri-dimensionales contruidos en la etapa (e), e identificar cualesquiera residuos de amino ácido a partir de los conjuntos identificados en las etapas (b) o (c), que están dentro de 5 Å
20 de cualquier átomo de cualquier residuo de las regiones de determinación complementaria del anticuerpo de roedor o fragmento de enlace de epítotope del mismo;

 (g) cambiar cualesquiera residuos identificados en la etapa (f) a partir del residuo de amino ácido de humano para el de roedor original
25 para definir de esta manera un conjunto de humanización de residuos de amino ácido expuestos de superficie;

 (h) reemplazar el conjunto de residuos de amino ácido expuestos

de superficie de estructura de región variable de anticuerpo de roedor definido en la etapa (b) con el conjunto de humanización de residuos de amino ácido expuestos de superficie de estructura de región variable definido en la etapa (g); y

- 5 (i) producir el anticuerpo de roedor humanizado o fragmento de enlace de epítotope del mismo que enlaza al glicótopo CA6.

16. El anticuerpo de roedor humanizado o fragmento de enlace de epítotope del mismo de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el anticuerpo de roedor humanizado o fragmento de enlace de
10 epítotope del mismo es un fragmento de enlace de epítotope.

17. El anticuerpo de roedor humanizado o fragmento de enlace de epítotope del mismo de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el fragmento de enlace de epítotope es seleccionado a partir del grupo que comprende un fragmento Fab, a fragmento Fab', un fragmento
15 F(ab')₂, un fragmento Fd, un fragmento Fvs(scFv) de cadena individual, un anticuerpo de cadena individual, un fragmento Fvs(sdFv) enlazado a disulfuro y un fragmento que comprende un dominio VL o VH.

18. El anticuerpo de roedor humanizado o fragmento de enlace de epítotope del mismo de conformidad con la reivindicación 15 o 16,
20 caracterizado porque los residuos de amino ácido expuestos de superficie son aquellos cuya accesibilidad de solvente está por encima de 30%.

19. El anticuerpo de roedor humanizado o fragmento de enlace de epítotope del mismo de conformidad con la reivindicación 15, que
25 comprende por lo menos una región de determinación complementaria que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada a partir del grupo que consta de ID SEC NOS: 1-6:

20. El anticuerpo de roedor humanizado o fragmento de enlace de epítoto del mismo de conformidad con la reivindicación 15, que comprende por lo menos una región variable de cadena pesada o fragmento de la misma y por lo menos una región variable de cadena ligera o fragmento de la misma, caracterizado porque dicha por lo menos una región variable de cadena pesada o fragmento de la misma comprende tres regiones de determinación complementaria secuenciales que tienen secuencias de amino ácido representadas por ID SEC NOS: 1-3, respectivamente:

y en donde dicha por lo menos una región variable de cadena ligera o fragmento de la misma comprende tres regiones de determinación complementaria secuenciales que tienen secuencias de amino ácido representadas por ID SEC NOS: 4-6, respectivamente:

21. El anticuerpo de roedor humanizado o fragmento de enlace de epítoto del mismo de conformidad con la reivindicación 15, que comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de amino ácido de ID SEC NO: 7 o ID SEC NO: 8:

22. El anticuerpo de roedor humanizado o fragmento de enlace de epítoto del mismo de conformidad con la reivindicación 15, que comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada a partir del grupo que comprende ID SEC NO: 9, ID SEC NO: 10 y ID SEC NO: 11:

23. Un anticuerpo mejorado o fragmento de enlace de epítoto del mismo que enlaza a una célula que expresa el glicótopo CA6, dicho anticuerpo mejorado o fragmento de enlace de epítoto del mismo producido al:

(a) proporcionar un polinucleótido ADN que codifica un anticuerpo o

fragmento de enlace de epítipo del mismo que comprende por lo menos una secuencia seleccionada a partir del grupo que comprende ID SEC NOs: 1 a 11

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

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

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

24. El anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo mejorado de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque dicha por lo menos una mutación, eliminación o inserción de nucleótido se hace a través de un método seleccionado a partir del grupo que comprende mutagénesis dirigida de sitio mediada por oligonucleótido, mutagénesis de cartucho, PCR propensa a error, lanzamiento de ADN y el uso de cepas-mutator de *E. coli*.

25. Un conjugado citotóxico que comprende un agente de enlace celular y un agente citotóxico, en donde el agente de enlace celular enlaza al glicótopo CA y

en donde dicho agente de enlace celular es un miembro seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un fragmento de un anticuerpo, un anticuerpo humanizado o anticuerpo rellenado, un equivalente funcional de un

anticuerpo, y un anticuerpo mejorado

26. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el agente de enlace celular y el agente citotóxico son enlazados de manera covalente.

5 27. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el agente de enlace celular y el agente citotóxico son enlazados de manera covalente a través de un grupo de enlace PEG.

28. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el agente de enlace celular y el agente citotóxico
10 son enlazados de manera covalente a través de una funcionalidad tiol o disulfuro de dicho agente citotóxico.

29. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el agente de enlace celular o dicho fragmento de un anticuerpo es seleccionado a partir de un grupo que comprende un
15 fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento Fd, un fragmento Fvs(scFv) de cadena individual, un anticuerpo de cadena individual, un fragmento Fvs(sdFv) enlazado con disulfuro y un fragmento que comprende un dominio VL o VH.

30. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25,
20 caracterizado porque el agente de enlace celular es un anticuerpo monoclonal anti-CA6 o un fragmento de enlace de epítotope del mismo.

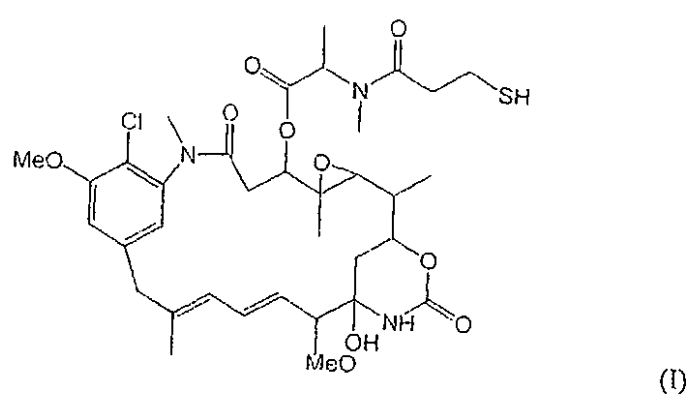
31. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el agente de enlace celular es un anticuerpo no-murino monoclonal DS6 anti-CA6 de murino o un fragmento de enlace de
25 epítotope del mismo.

32. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el agente de enlace celular es humanizada del

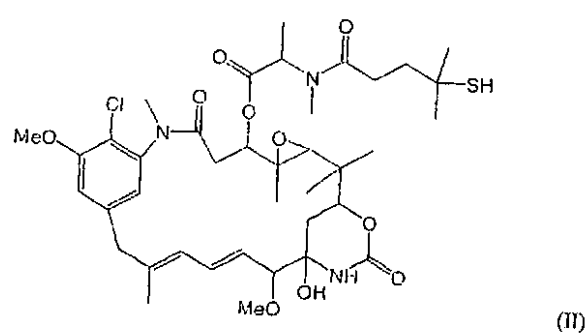
anticuerpo monoclonal DS6 anti-CA6 o un fragmento de enlace de epítoto del mismo.

33. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el agente citotóxico es un miembro seleccionado a partir del grupo que comprende un compuesto de maitansinoide, un compuesto de taxoide, un compuesto CC-1065, un compuesto de dolastatina, un compuesto de daunorubicina, y un compuesto de doxorubicina.

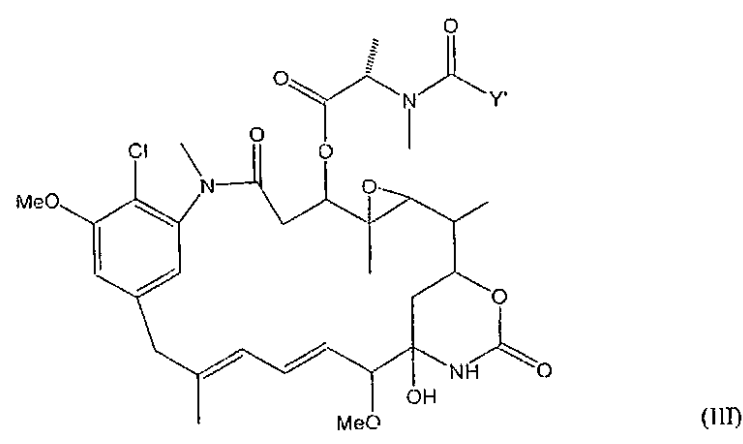
34. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el agente citotóxico es la maitansina DM1 de la fórmula (I):



35. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el agente citotóxico es la maitansina DM4 de la fórmula (II):



36. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la fórmula (III):



en donde:

Y' representa

$(CR_7CR_8)_1(CR_9=CR_{10})_pC=C_qA_r(CR_5CR_6)_mD_u(CR_{11}=CR_{12})_r(C=C)_sB_t(CR_3CR_4)_nCR_1R_2SZ,$

en donde:

R1 y R2 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 R2 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; R3, R4, R5, R6, R7, 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 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 por lo 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, en 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.

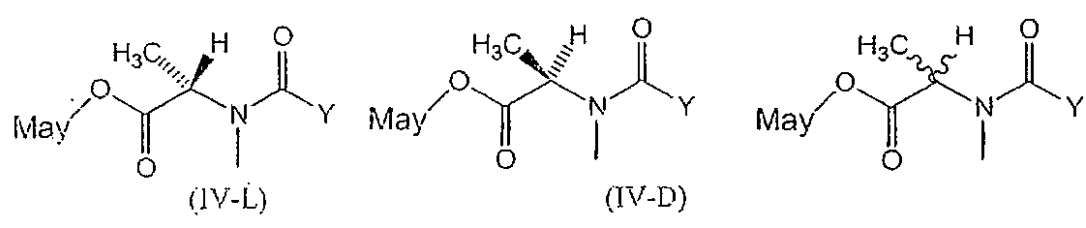
37. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque R1 es H, R2 es metilo y Z es H.

38. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque R1 y R2 son metilo y Z es H.

39. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque R1 es H, R2 es metilo, y Z es -SCH3.

40. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque R1 y R2 son metilo, y Z es -SCH3.

41. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina seleccionada a partir del grupo que comprende las fórmulas (IV-L), (IV-D), y (IV-D,L):



(IV-D,L)

en donde:

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

en donde:

R1 y R2 son cada uno de manera independiente CH₃, C₂H₅, alquilo
5 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 R2 puede ser H;

R3, R4, R5, R6, R7 y R8 son cada uno de manera independiente H,
10 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 y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1
15 hasta 5, y además n puede ser 0;

Z es H, SR o -COR en 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

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

42. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 42,
caracterizado porque R1 es H, R2 es metilo, R5, R6, R7, y R8 son cada
uno H, l y m son cada uno 1, n es 0, y Z es H.

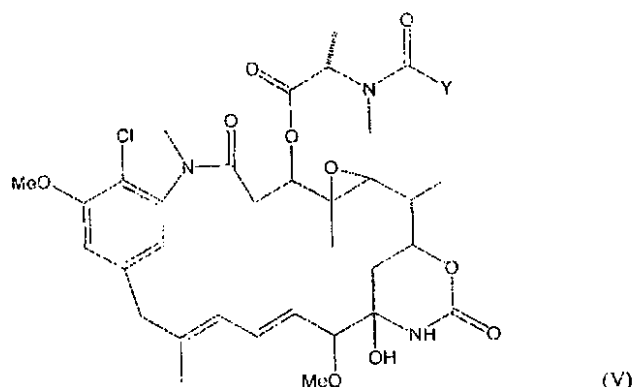
25 43. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 42,
caracterizado porque R1 y R2 son metilo, R5, R6, R7, R8 son cada uno
H, l y m son 1, n es 0, y Z es H.

44. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque R1 es H, R2 es metilo, R5, R6, R7, y R8 son cada uno H, l y m son cada uno 1, n es 0, y Z es -SCH3.

45. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque R1 y R2 son metilo, R5, R6, R7, R8 son cada uno H, l y m son 1, n es 0, y Z es -SCH3.

46. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque el agente citotóxico está representado por la fórmula (IV-L).

47. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la fórmula (V):



15

en donde:

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

en donde:

R1 y R2 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

20

heterocicloalquilo, y además R2 puede ser H;

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;

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

y

10 Z es H, SR o COR, en 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.

48. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 34, 15 caracterizado porque R1 es H, R2 es metilo, R5, R6, R7, y R8 son cada uno H; l y m son cada uno 1; n es cero; y Z es H.

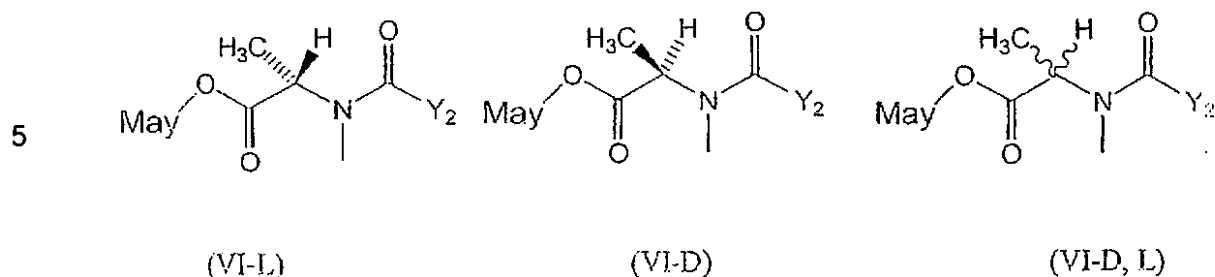
49. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque R1 y R2 son metilo, R5, R6, R7, y R8 son cada uno H; l y m son 1; n es cero; y Z es H.

20 50. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque R1 es H, R2 es metilo, R5, R6, R7, y R8 son cada uno H; l y m son 1; n es cero; y Z es -SCH3.

51. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque R1 y R2 son metilo, R5, R6, R7, y R8 son cada uno 25 H; l y m son 1; n es cero; y Z es -SCH3.

52. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 34, 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):



en donde:

R1 y R2 son cada uno de manera independiente CH3, C2H5, alquilo
10 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 R2 puede ser H;

R3, R4, R5, R6, R7 y R8 son cada uno de manera independiente H,
15 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;

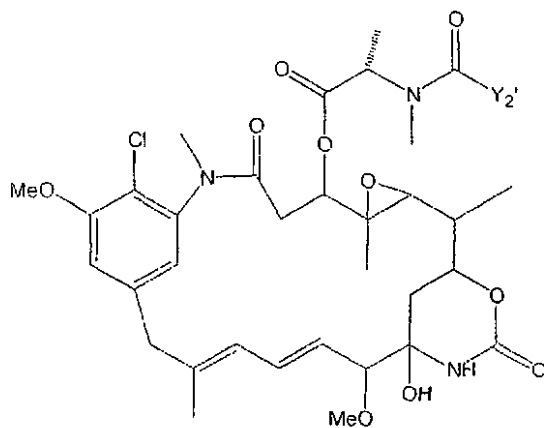
l, m y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1
20 hasta 5, y además n puede ser 0; y

Z es H, SR o COR, en 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

25 May es un maitansinoide

53. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la

fórmula (VII):



(VII)

en donde:

Y₂' representa

$(CR_7CR_8)_1(CR_9=CR_{10})_p(C=C)_qA_r(CR_5CR_6)_mD_u(CR_{11}=CR_{12})_r(C=C)_sB_t(CR_3CR_4)_nCR_1R_2SZ_2$,

en 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, 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

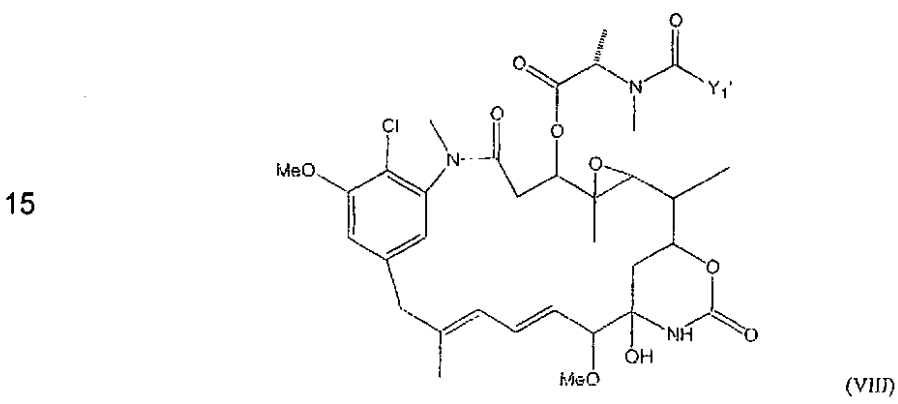
22

un entero desde 1 hasta 5, a condición de que por lo 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, en 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.

54. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque R1 es H y R2 es metilo.

55. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la fórmula (VIII):



en donde:

20 Y1' representa
 $(CR_7CR_8)_1(CR_9=CR_{10})_p(C=C)_qA_r(CR_5CR_6)_mD_u(CR_{11}=CR_{12})_r(C=C)_sB_t(CR_3CR_4)_nCR_1R_2S-$,

en donde:

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

R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R11, y R12 son cada uno de manera

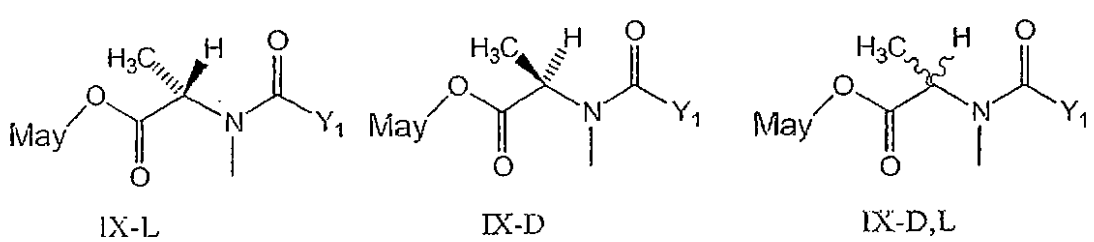
independiente H, CH₃, C₂H₅, alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo; y

5 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 por lo menos dos de l, m, n, o, p, q, r, s y t no sean cero en ningún momento.

56. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado porque R₁ es H y R₂ es metilo.

10 57. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado porque R₁ y R₂ son metilo.

58. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 54, 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):



20

en donde:

Y₁ representa (CR₇CR₈)₁(CR₅CR₆)_m(CR₃CR₄)_nCR₁R₂S,

en donde:

R₁ y R₂ 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, radical aromático heterocíclico o

25

22

heterocicloalquilo, y además R2 puede ser H;

R3, R4, R5, R6, R7 y R8 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 y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1 hasta 5, y además n puede ser 0;

y

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

59. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque R1 es H y R2 es metilo o R1 y R2 son metilo.

15 60. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque R1 es H, R2 es metilo, R5, R6, R7 y R8 son cada uno H; l y m son cada uno 1; n es 0.

61. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque R1 y R2 son metilo; R5, R6, R7 y R8 son cada uno H; l y m son 1; n es 0.

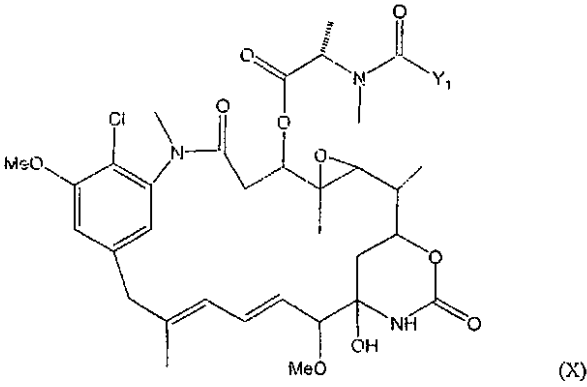
20 62. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque the maitansinoide está representado por la fórmula (IX-L).

63. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque the maitansinoide está representado por la fórmula
25 (IX-L).

64. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado porque the maitansinoide está representado por la fórmula

(IX-L).

65. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la fórmula (X):



en donde:

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

en donde:

R1 y R2 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, radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo, y además R2 puede ser H;

R3, R4, R5, R6, R7 y R8 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 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.

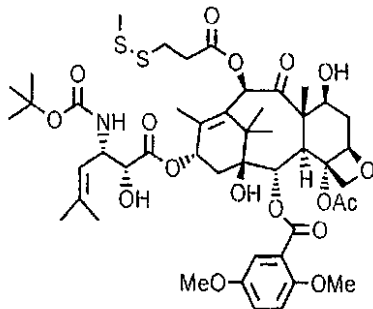
66. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque R1 es H, R2 es metilo, R5, R6, R7 y R8 son cada uno H, l y m son cada uno 19 y n es 0.

5 67. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque R1 y R2 son metilo; R5, R6, R7 y R8 son cada uno H; l y m son 1; y n es 0.

68. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el agente de enlace celular es una versión
10 humanizada del anticuerpo monoclonal DS6 anti-CA6 de murino o un fragmento de enlace de epítopo del mismo y en donde el agente citotóxico es DM1 o DM4.

69. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el agente citotóxico es el taxano de la fórmula (II):

15



(XI)

20

70. Un método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicótopo CA6, que comprende poner en contacto una célula que expresa glicótopo CA6 con el conjugado citotóxico de conformidad
25 con la reivindicación 25.

71. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicótopo CA6 de conformidad con la reivindicación 71,

17

caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende un anticuerpo monoclonal anti-CA6 o un fragmento de enlace de epítipo del mismo como el agente de enlace celular y Dom 1 o DM4 como el agente citotóxico.

5 72. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicótopo CA6 de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende un anticuerpo monoclonal anti-CA6 o un fragmento de enlace de epítipo del mismo como el agente de enlace celular y a taxano como el agente citotóxico.

10 73. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicótopo CA6 de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión humanizada del anticuerpo DS6 de murino o un fragmento de enlace de epítipo del mismo como el agente de enlace celular y DM1 o DM4 como
15 el agente citotóxico.

 74. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicótopo CA6 de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión humanizada del anticuerpo DS6 de murino o un fragmento de enlace de
20 epítipo del mismo como el agente de enlace celular y a taxano como el agente citotóxico.

 75. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicótopo CA6 de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque la inhibición de crecimiento resulta en la muerte de
25 la célula.

 76. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicótopo CA6 de conformidad con la reivindicación 71,

caracterizado porque el método es ejecutado in vitro.

77. Una composición terapéutica, que comprende un conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 78. La composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 78, caracterizada porque el conjugado citotóxico comprende una versión humanizada del anticuerpo DS6 de murino o un fragmento de enlace de epítipo del mismo como el agente de enlace celular y DM1 o DM4 como el agente citotóxico.

10 79. La composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 78, caracterizada porque el conjugado citotóxico comprende una versión humanizada del anticuerpo DS6 de murino o un fragmento de enlace de epítipo del mismo como el agente de enlace celular y a taxano como el agente citotóxico.

15 80. Un método *ex vivo* para tratar a un sujeto que tiene un cáncer, el método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 78.

20 81. El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión humanizada del anticuerpo DS6 de murino o un fragmento de enlace de epítipo del mismo como el agente de enlace celular y DM1 o DM4 como el agente citotóxico.

25 82. El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión humanizada del anticuerpo DS6 de murino o un fragmento de enlace de epítipo del mismo como el agente de enlace celular y a taxano como el

79

...

agente citotóxico.

83. El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado porque el cáncer es uno en el cual el glicótopo CA6 es expresado o sobreexpresado.

5 84. El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado porque el cáncer es seleccionado a partir de un 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
10 del urotelio.

85. Un equipo que comprende un conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 25, que comprende además:

- a) un compartimiento que comprende el conjugado citotóxico; y
- b) instrucciones para usar el equipo.

15 86. El equipo de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión humanizada del anticuerpo DS6 de murino o un fragmento de enlace de epítotope del mismo como el agente de enlace celular y DM1 o DM4 como el agente citotóxico.

20 87. El equipo de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión humanizada del anticuerpo DS6 de murino o un fragmento de enlace de epítotope del mismo como el agente de enlace celular y a taxano como el agente citotóxico.

25 88. El equipo de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado porque las instrucciones comprenden instrucciones para tratar a un sujeto que tiene un cáncer.

:

89. El equipo de conformidad con la reivindicación 89, caracterizado porque el cáncer es uno en el cual el glicótopo CA6 es expresado o sobreexpresado.

90. El equipo de conformidad con la reivindicación 90,
5 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.

10 91. Un equipo que comprende una composición terapéutica de conformidad con la reivindicación 78, que comprende además:

- a) un compartimiento que contiene la composición terapéutica; y
- b) instrucciones para el uso del equipo.

15 92. El equipo de conformidad con la reivindicación 92, caracterizado porque el conjugado citotóxico de la composición terapéutica comprende una versión humanizada del anticuerpo DS6 de murino o un fragmento de enlace de epítipo del mismo como el agente de enlace celular y DM 1 o DM4 como el agente citotóxico.

20 93. El equipo de conformidad con la reivindicación 92, caracterizado porque el conjugado citotóxico de la composición terapéutica comprende una versión humanizada del anticuerpo DS6 de murino o un fragmento de enlace de epítipo del mismo como el agente de enlace celular y un taxano como el agente citotóxico.

25 94. El equipo de conformidad con la reivindicación 92, caracterizado porque las instrucciones comprenden instrucciones para tratar a un sujeto que tiene un cáncer.

95. El equipo de conformidad con la reivindicación 95,

caracterizado porque el cáncer es uno en el cual el glicótopo CA6 es expresado o sobre expresado.

96. El equipo de conformidad con la reivindicación 96, 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.

97. El anticuerpo no-murino o fragmento de enlace de epítope de la reivindicación 1, que comprende por lo menos una región de determinación complementaria que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada a partir del grupo que consta de SEQ ED NOS: 1, 21, 3, 4, 5 Y 6.

98. El anticuerpo no-murino o fragmento de enlace de epítope de la reivindicación 1, que comprende por lo menos una región variable de cadena pesada o fragmento de la misma y por lo menos una región variable de cadena ligera o fragmento de la misma, caracterizado porque dicha por lo menos una región variable de cadena pesada o fragmento de la misma comprende tres regiones de determinación complementarias secuenciales que tienen secuencias de amino ácido representadas por SEQ ID NOS: 1, 21 y 3 y en donde dicha por lo menos una región variable de cadena ligera o fragmento de la misma comprende tres regiones de determinación complementarias secuenciales que tienen secuencias de amino ácido representadas por SEQ ID NOS: 4, 5 o 6.