

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
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-002587- -00012-0000

Fecha: 2011-07-13 17:14:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

Doctor

Jefe División de Nuevas Creaciones

José Luis SALAZAR LOPEZ

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

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.4054 Y CONCEPTO TECNICO No. 631 NOTIFICADO POR ESTADO DE 4 DE MARZO 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.4054 y Concepto Técnico No.631, notificado por fijación en lista de 4 de Marzo de 2011, y cuya prorroga de términos fue presentada mediante escrito presentado ante su Despacho el 25 de Mayo de 2011, 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 examen de patentabilidad y que por medio del presente escrito se da respuesta, se presenta un nuevo capítulo de reivindicaciones. Se ha modificado el capítulo reivindicatorio para que sea 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.

Se ha eliminado la reivindicación 1 estableciendo así la unidad en la materia que se pretende reclamar, de forma que las reivindicaciones definan el objeto inventivo que se reclama.

Se han eliminado las reivindicaciones 15 - 23. Se modificaron las reivindicaciones 25 - 33 [ahora 15 - 33] para que definan sus características técnicas como la secuencia del anticuerpo y la formula química del compuesto citotóxico; se han modificado las

reivindicaciones 37 a 70 [ahora 27 – 60] para que ahora tenga sustento, definición, concisión y claridad para que de igual manera definan el objeto inventivo de la presente solicitud.

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

El examinador considera que la presente solicitud no tiene unidad de invención. Todas las reivindicaciones reclamadas comparten la característica técnica especial de enlazar o de prever los medios de enlace a una célula que expresa el glicótopo CA6 del receptor de la mucina Muc1 en virtud de su semejanza substancial a DS6. Esto es evidente en lo que se enseña en las especificaciones, por ejemplo, en las páginas 4-10 y 11-19, que incluyen los datos extensos pertinentes y suficientes para apoyar todos los anticuerpos reivindicados que comparten estas características técnicas especiales. Toda la materia reivindicada (e.g., vectores, polinucleótidos, conjugaciones citotóxicas, composiciones terapéuticas, etc.) necesariamente comparten las características técnicas especiales de poder enlazarse a una célula novedosa del sialoglicótopo CA6 receptor de la mucina Muc1 en virtud de su relación a DS6, que explícitamente se reivindica en la reivindicación 2. Cada reivindicación incluye referencia a DS6 (e.g., la reivindicación 2 recita secuencias de DS6; la reivindicación 23 recita la producción de un anticuerpo mejorado basado en DS6 mediante la recitación de la secuencia, etc.)

Se hace énfasis que todas las reivindicaciones esencialmente están dirigidas a o a proveer un anticuerpo o su uso y están suficientemente relacionadas en esencia técnica; los anticuerpos reivindicados comparten el propósito de enlazarse a un glicótopo CA6.

No obstante lo anterior consideramos que se han modificado y eliminado las reivindicaciones señaladas por el examinador dando así cumplimiento con el Artículo 20 de la Decisión 486,.

3. Invención Art. 15 D486

El examinador considera que los anticuerpos o sus fragmentos como los nucleótidos que los producen obedecen a material biológico que **puede** existir en la naturaleza. (Negrilla nuestra)

Consideramos que con las nuevas reivindicaciones, donde se incluye la expresión aislado [ej. Anticuerpo aislado], se supera esa objeción.

4. Excepción a la patentabilidad:

El examinador considera que no serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento de humano o animales y por tanto deben cancelarse las reivindicaciones que se refieren a estos métodos y que la frase “ex vivo” no está sustentada en la descripción de la presente solicitud.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 06-002587
Página 3 de 3

Se han modificado las reivindicaciones mediante la eliminación de aquellas palabras que se refieren a los tratamientos y se han reescrito para que cumplan con lo establecido en el Art. 20 de la D486.

Con respecto a la expresión "ex vivo" nos permitimos aclarar que las mismas se encuentran debidamente soportadas en el capítulo reivindicatorio, por ejemplo en las Figuras 20-24 (experimento *in vitro*). Adicionalmente, nos permitimos comentar que estas reivindicaciones se refieren a métodos ex vivo, que explícitamente excluyen métodos de tratamiento en humano intacto, que son los métodos no aceptados por nuestra legislación.

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.

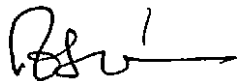
ANEXO:

- (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

06/1884/P000536

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado no-murino o fragmento de enlace de epítotope 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:

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.

2. El anticuerpo aislado o fragmento de enlace de epítotope del mismo de conformidad con la reivindicación 1, 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:

3. El anticuerpo aislado o fragmento de enlace de epítotope 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 95% de identidad de secuencia para la secuencia de amino ácido de ID SEC NO: 7 o ID SEC NO: 8.

4. El anticuerpo aislado o fragmento de enlace de epítotope del mismo de conformidad con la reivindicación 2, 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.

5. El anticuerpo aislado o fragmento de enlace de epítotope del mismo de conformidad con la reivindicación 1, 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:

6. El anticuerpo aislado o fragmento de enlace de epítoto del mismo de conformidad con la reivindicación 5, 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.

7. El anticuerpo aislado o fragmento de enlace de epítoto del mismo de conformidad con la reivindicación 5, 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.

8. Un polinucleótido aislado que codifica un anticuerpo o un fragmento de enlace de epítoto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 5.

9. Un polinucleótido aislado 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 o 5.

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

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

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

13. El vector aislado 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.

14. Un anticuerpo aislado 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

5 NOs: 1 a 11

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

10 (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
15 enlace de epítipo del mismo mejorado.

15. El anticuerpo aislado o fragmento de enlace de epítipo del mismo mejorado de conformidad con la reivindicación 14, 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
20 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.

16. Un conjugado aislado citotóxico que comprende un agente de enlace celular y un agente citotóxico, en donde el agente de enlace
25 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
30 anticuerpo, y un anticuerpo mejorado

17. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la

reivindicación 16, caracterizado porque el agente de enlace celular y el agente citotóxico son enlazados de manera covalente.

18. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el agente de enlace celular y el agente citotóxico son enlazados de manera covalente a través de un grupo de enlace PEG.

19. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el agente de enlace celular y el agente citotóxico son enlazados de manera covalente a través de una funcionalidad tiol o disulfuro de dicho agente citotóxico.

20. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el agente de enlace celular o dicho fragmento de un anticuerpo es seleccionado a partir de un grupo que comprende un 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.

21. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el agente de enlace celular es un anticuerpo monoclonal anti-CA6 o un fragmento de enlace de epítipo del mismo.

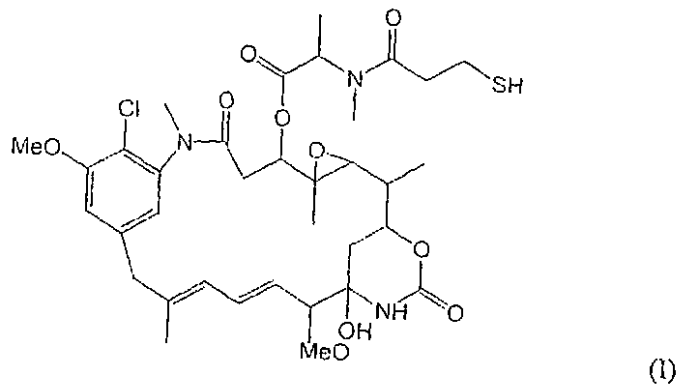
22. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el agente de enlace celular es un anticuerpo anti-CA6 no-murino monoclonal anticuerpo DS6 o un fragmento de enlace de epítipo del mismo.

23. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el agente de enlace celular es humanizada del anticuerpo monoclonal DS6 anti-CA6 o un fragmento de enlace de epítipo del mismo.

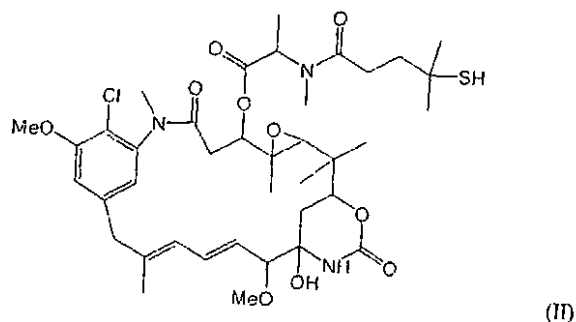
24. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el agente citotóxico es un

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.

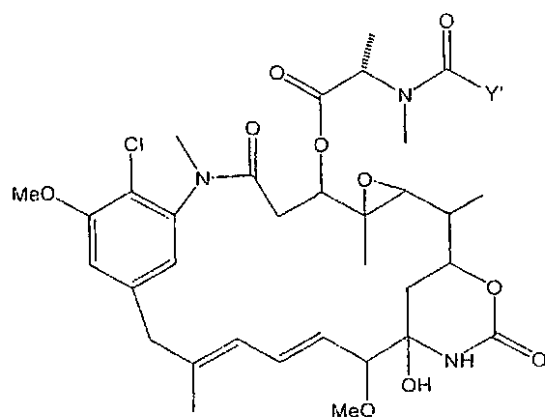
- 5 25. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el agente citotóxico es la maitansina DM1 de la fórmula (I):



- 15 26. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el agente citotóxico es la maitansina DM4 de la fórmula (II):



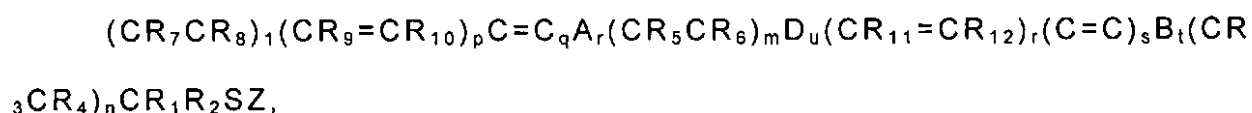
- 20 27. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el agente citotóxico es una
25 maitansina de la fórmula (III):
30



(III)

en donde:

Y' representa



en 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 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.

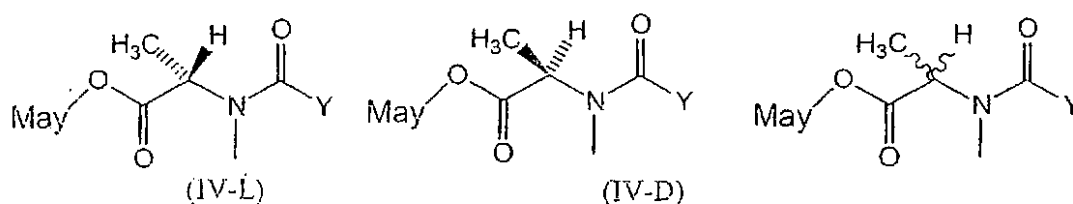
28. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque R_1 es H, R_2 es metilo y Z es H.

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

30. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque R_1 es H, R_2 es metilo, y Z es $-SCH_3$.

31. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo, y Z es $-SCH_3$.

32. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 24, 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:

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;

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

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

33. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 32, 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.

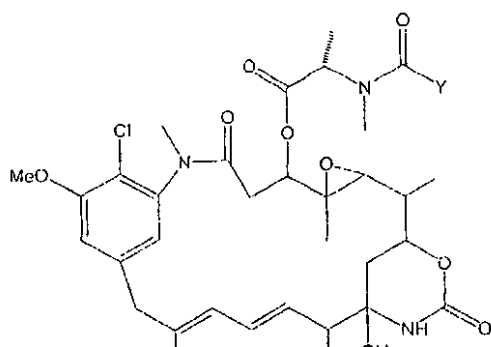
15 34. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo, R_5 , R_6 , R_7 , R_8 son cada uno H, l y m son 1, n es 0, y Z es H.

35. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 32, 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.

20 36. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 32, 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.

25 37. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el agente citotóxico está representado por la fórmula (IV-L).

38. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la fórmula (V):



5 en donde:

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

en 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 alqueno 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 alqueno cíclico 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;

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

20 y

Z es H, SR o COR, en donde R es 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, o simple o arilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo.

25 39. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 38, 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.

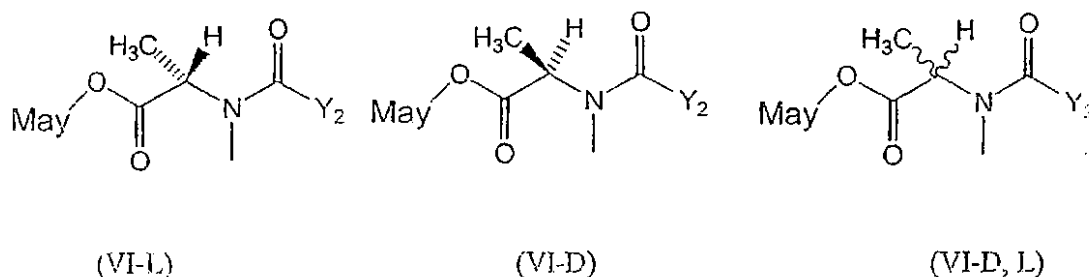
40. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo, R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno H; l y m son 1; n es cero; y Z es H.

41. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la

reivindicación 38, 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 $-\text{SCH}_3$.

42. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 38, 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 $-\text{SCH}_3$.

43. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 24, 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:

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

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 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;

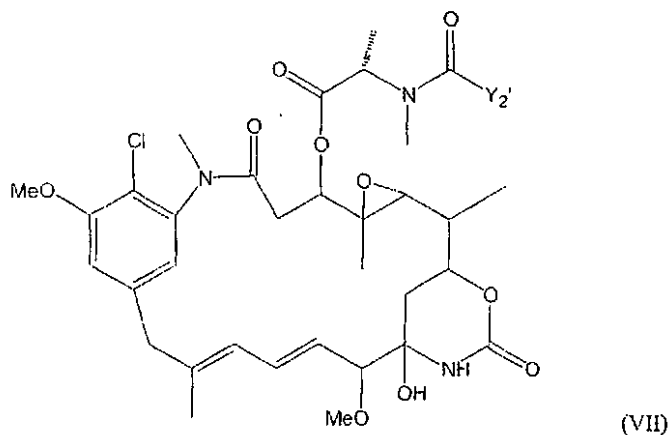
l, m y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1 hasta 5, y además n puede ser 0; y

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 hasta 10 átomos de carbono, o simple o arilo sustituido o

radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo; y

May es un maitansinoide

44. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la fórmula (VII):



en donde:

Y_2' 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:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente CH_3 , C_2H_5 , 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 R_2 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;

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 alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene

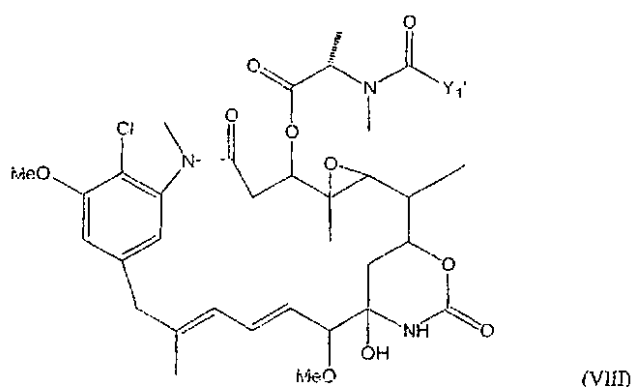
3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo;

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

Z_2 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.

45. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque R1 es H y R2 es metilo.

46. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la fórmula (VIII):



en donde:

Y_1' representa

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

$R_3CR_4)_nCR_1R_2S-$,

en donde:

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;

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 alquenilo lineal que tiene 1 hasta

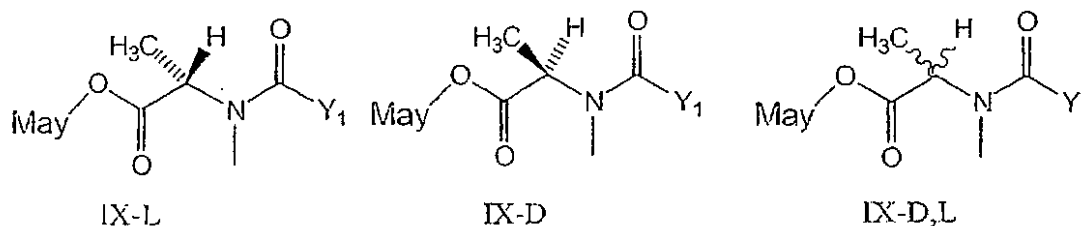
10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocicloalquilo; y

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.

47. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado porque R_1 es H y R_2 es metilo.

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

49. El conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 24, 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):



en donde:

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

en 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;

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

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

50. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque R_1 es H y R_2 es metilo o R_1 y R_2 son metilo.

10 51. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 49, 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.

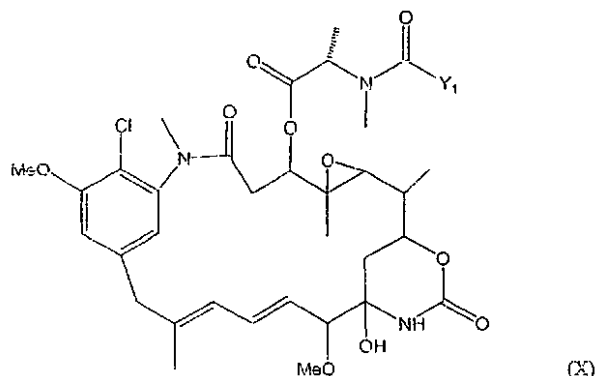
52. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo; R_5 , R_6 , R_7 y
15 R_8 son cada uno H; l y m son 1; n es 0.

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

54. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la
20 reivindicación 51, caracterizado porque the maitansinoide está representado por la fórmula (IX-L).

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

25 56. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el agente citotóxico es una maitansina de la fórmula (X):



en donde:

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

en 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, 10 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 15 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

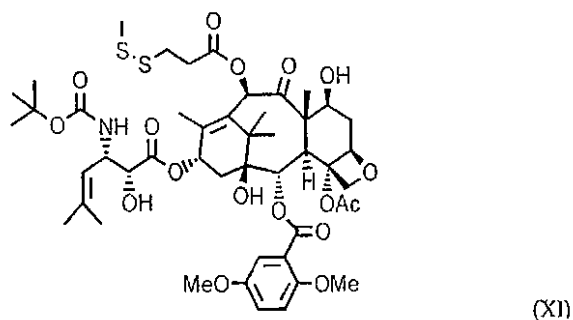
May representa un maitansinol que tiene la cadena lateral en C-3, 20 C-14 hidroximetilo, C-15 hidroxilo o C-20 desmetilo.

57. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 56, 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.

58. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la 25 reivindicación 56, 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.

59 El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el agente de enlace celular es una versión humanizada del anticuerpo monoclonal DS6 anti-CA6 de 30 murino o un fragmento de enlace de epítipo del mismo y en donde el agente citotóxico es DM1 o DM4.

60. El conjugado aislado citotóxico de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el agente citotóxico es el taxano de la fórmula (II):



61. 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 con la reivindicación 16.

62. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicótopo CA6 de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende un anticuerpo monoclonal anti-CA6 o un fragmento de enlace de epítopo del mismo como el agente de enlace celular y Dom 1 o DM4 como el agente citotóxico.

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

64. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicótopo CA6 de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión humanizada del anticuerpo DS6 de murino o un fragmento de enlace de epítopo del mismo como el agente de enlace celular y DM1 o DM4 como el agente citotóxico.

65. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicótopo CA6 de conformidad con la reivindicación 61, 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 agente citotóxico.

66. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicótopo CA6 de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque la inhibición de crecimiento resulta en la muerte de la célula.

67. El método *ex vivo* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glicótopo CA6 de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque el método es ejecutado *in vitro*.

68. Una composición aislada, que comprende un conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 16 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

69. La composición aislada de conformidad con la reivindicación 68, 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.

70. La composición aislada de conformidad con la reivindicación 68, 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.

71. Un método *ex vivo* que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición de conformidad con la reivindicación 68.

72. El método 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

epítoto del mismo como el agente de enlace celular y DM1 o DM4 como el agente citotóxico.

73. El método 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 epítoto del mismo como el agente de enlace celular y a taxano como el agente citotóxico.

74. El método de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado porque el cáncer es uno en el cual el glicótopo CA6 es expresado o sobreexpresado.

75. El método de conformidad con la reivindicación 71, 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 del urotelio.

76. Un equipo que comprende un conjugado citotóxico de conformidad con la reivindicación 16, que comprende además:

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

77. El equipo de conformidad con la reivindicación 76, caracterizado porque el conjugado citotóxico comprende una versión humanizada del anticuerpo DS6 de murino o un fragmento de enlace de epítoto del mismo como el agente de enlace celular y DM1 o DM4 como el agente citotóxico.

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

79. El equipo de conformidad con la reivindicación 76,

caracterizado porque las instrucciones comprenden instrucciones para tratar a un sujeto que tiene un cáncer.

80. El equipo de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado porque el cáncer es uno en el cual el glicótopo CA6 es
5 expresado o sobreexpresado.

81. El equipo de conformidad con la reivindicación 80, 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,
10 neoplasma de la vulva, carcinoma de seno, tumor pancreático, y tumor del urotelio.

82. Un equipo que comprende una composición de conformidad con la reivindicación 68, que comprende además:

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

83. El equipo de conformidad con la reivindicación 82, caracterizado porque el conjugado citotóxico de la composición que comprende una versión humanizada del anticuerpo DS6 de murino o un fragmento de enlace de epítipo del mismo como el agente de enlace
20 celular y DM 1 o DM4 como el agente citotóxico.

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

85. El equipo de conformidad con la reivindicación 82, caracterizado porque las instrucciones comprenden instrucciones para tratar a un sujeto que tiene un cáncer.

86. El equipo de conformidad con la reivindicación 85,
30 caracterizado porque el cáncer es uno en el cual el glicótopo CA6 es expresado o sobre expresado.

87. El equipo de conformidad con la reivindicación 86, 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.

88. El anticuerpo aislado no-murino o fragmento de enlace de epítotope 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.

89. El anticuerpo aislado no-murino o fragmento de enlace de epítotope 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.