

As. 108.985

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-127238- -00007-0000
Fecha: 2012-12-03 16:31:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 34

REF: Expediente No. **08-127238** solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC.** Título **ANTICUERPOS E INMUNOCONJUGADOS.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 13053 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 27 de Julio de 2012.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por ciento cuarenta y seis reivindicaciones en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción.

Atendiendo a la sugerencia del señor Examinador referente al título, solicitamos el cambio del mismo por **ANTICUERPOS E INMUNOCONJUGADOS**, superando así la objeción de no patentabilidad debida a la referencia a usos.

Con respecto a las reivindicaciones objetadas por corresponder a excepciones a la patentabilidad, ponemos en manifiesto del señor Examinador que las reivindicaciones 142, 143, 145, 145, 148-154, 221-225, han sido eliminadas en el nuevo pliego reivindicatorio con el fin de superar la objeción pertinente.

Claridad

Como primera medida queremos comunicarle al señor Examinador que la nueva reivindicación 1, se encuentra caracterizando completa y claramente al anticuerpo que hacer parte del inmunoconjugado revelado por la presente invención. De esta manera, la nueva reivindicación 1 establece,

1. *Un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo monoclonal que se une a CD22, covalentemente ligado a un agente citotóxico que comprende una toxina, donde el anticuerpo comprende (a) una HVR-L1 que contiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID Nos: 9, 10, 19-23, 32 y 33, y (b) los siguientes HVRs:*

- (1) una HVR-H1 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2;*
- (2) una HVR-H2 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4;*
- (3) una HVR-H3 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6;*
- (4) una HVR-L2 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12; y*
- (5) una HVR-L3 que comprenda una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14.*

Es así como las reivindicaciones que dependen de dicha reivindicación también cuentan con la completa caracterización del anticuerpo en mención, y por tanto, damos por superadas las objeciones al respecto.

En el caso de la reivindicación 2, nos permitimos informar al señor Examinador que la misma ha sido eliminada en el nuevo pliego reivindicatorio, por lo que la objeción impuesta ya no se considera válida. Por su parte, el error de digitación en la anterior reivindicación 12 ha sido corregido con el fin de aclarar la situación presentada.

Ahora bien, en lo que respecta a las anteriores reivindicaciones 13-15 y 18-21, las cuales corresponden a las nuevas reivindicaciones 11-12, 15 y 17, nos permitimos decir que con el fin de hacer más clara la materia revelada por las mismas, se ha incluido la expresión "en donde el anticuerpo se une al mismo epítipo al cual se une el anticuerpo monoclonal que comprende los dominios de SEQ ID NO:16 y SEQ ID NO:17 o SEQ ID NO: 18. Por tanto se está incluyendo información que permite al normalmente versado en la materia conocer cuál es el epítipo de unión del anticuerpo en mención, lo que en definitiva se constituye como una restricción y como un sustento para el empleo del porcentaje de identidad dentro de las reivindicaciones implicadas.

Además, deseamos poner en conocimiento de señor Examinador que el normalmente versado en la materia puede poner a prueba un anticuerpo de acuerdo al pliego reivindicatorio, mediante la realización de los ensayos de competición contenidos dentro de la descripción de la presente solicitud, páginas 218 y 219 de la solicitud PCT, con el fin de verificar que dicho anticuerpo se una al mismo epítipo al que se une el anticuerpo 10F4. Por tanto, consideramos que las modificaciones realizadas sobre las reivindicaciones mencionadas son más que suficientes para superar la objeción impuesta por su Despacho.

Por otra parte, con el fin de superar las objeciones impuestas sobre las reivindicaciones 36 a 39, las mismas han sido eliminadas en el nuevo pliego reivindicatorio.

Por el contrario, nos permitimos expresar nuestro total desacuerdo frente a la apreciación del señor Examinador al asegurar que la expresión "donde el anticuerpo se une.." contenida en las reivindicaciones 52 y 53 corresponde a un resultado a alcanzar y no define al producto, pues al considerar que la nueva reivindicación 35 depende directamente de la reivindicación 1, la misma se encuentra debidamente caracterizada, y además define una característica técnica funcional del anticuerpo en mención. De manera similar la nueva reivindicación 36 depende de la nueva reivindicación 17, la cual se encuentra debidamente caracterizada por los dominios variables tanto de cadena pesada como de cadena ligera, y por tanto todas las características estructurales requeridas para su entendimiento se encuentran disponibles, estando las mismas enteramente sustentadas en la descripción.

Considerando las objeciones impuestas sobre las reivindicaciones 54-59 y 226-227, las mismas han sido retiradas del pliego reivindicatorio para así dar cumplimiento con lo estipulado por la Decisión 486.

En relación con las anteriores reivindicaciones 70-75, 196 y 220, correspondientes a las nuevas reivindicaciones 48-50, 107 y 131, cumpliendo con las sugerencias del señor Examinador y con el fin de dar mayor claridad, se ha especificado que el método en mención en cada una de las reivindicaciones corresponde a un método in vitro. En otro aspecto, las reivindicaciones 48 a 50 y 107 han sido corregidas con el fin de incluir dentro la materia revelada el anticuerpo de las reivindicaciones 1 y 17 respectivamente, sumado a esto el hecho de eliminar la referencia a un inmunoconjugado. Pese a lo anterior,

queremos enfatizar que tales modificaciones se encuentran completamente sustentadas en la descripción.

Ahora bien, con el fin de aclarar la utilización del término “agente citotóxico” nos permitimos referir al señor Examinador a la descripción de la presente solicitud, en donde se establece,

“El término “agente citotóxico”, en el contexto de la presente memoria descriptiva, se refiere a una sustancia que inhibe o impide la función de las células y/o causa muerte o destrucción celular. El término pretende incluir isótopos radioactivos (por ejemplo, At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} , Pb^{212} e isótopos radiactivos de Lu), agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, metotrexato, adriamicina, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, etoposido), doxorubicina, melfalan, mitomicina C, clorambucil, daunorubicina u otros agentes intercaladores, enzimas y fragmentos de éstas como enzimas nucleolíticas, antibióticos y toxinas como toxinas de molécula pequeña o toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, incluidos fragmentos y/o variantes de éstos, toxinas, agentes inhibidores del crecimiento, fracciones de fármacos, y los diversos agentes antineoplásicos o antitumorales divulgados más adelante. Otros agentes citotóxicos se describen más adelante. Un agente tumoricida ocasiona la destrucción de las células tumorales”.

Por tanto, al considerar que corresponde a un término ampliamente conocido en el estado del arte, que es entendido por el normalmente versado en la materia, y sumado a esto que la descripción establece claramente cuál es la naturaleza de tal agente, nos permitimos expresar que la objeción impuesta no es válida.

De manera similar el empleo del término “fracción de fármaco” o D, se encuentra soportado en las reivindicaciones subsiguientes, que establecen claramente que D es seleccionado de un péptido auristatina y un maitansinoide, y por tanto, se está definiendo clara y precisamente la materia revelada, por lo que, contrario a lo expresado en el Oficio Técnico, no se dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

Por su parte, el término “enlazador” es un término ampliamente manejado por el normalmente versado en la materia, siendo más clara aun su naturaleza al interpretarse con base en la descripción, en donde se establece,

"Por "enlazador" se entiende una fracción química que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos que unen covalentemente un anticuerpo a una fracción de un fármaco. En varias formas de realización, los enlazadores incluyen un radical divalente, como un alquildil, un arildil, un heteroarildil, fracciones como: $-(CR_2)_nO(CR_2)_n-$, unidades repetidoras de alquiloxi (por ejemplo, polietilenoxi, PEG, polimetilenoxi) y alquilamino (por ejemplo, polietileneamino, Jeffamine™); y éster diácido y amidas como succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida."

En lo referente al término "péptido de unión a la albumina", nos permitimos referir al señor Examinador a la descripción de la presente solicitud, en donde se establece,

"Se identificaron una serie de péptidos de unión a la albúmina mediante la detección de representación en imágenes de fagos (Dennis y col., (2002) "Albumin Binding As A General Strategy for Improving The Pharmacokinetics Of Proteins" J Biol Chem. 277:35035-35043; documento WO 01/45746). Los compuestos de la invención incluyen secuencias de péptidos de unión a la albúmina (ABP) que se indican en: (i) Dennis y col., (2002) J Biol Chem. 277:35035-35043 en las Tablas III y IV, página 35038; (ii) US 20040001827 en [0076] identificadores de secuencia n.º: 9-22; y (iii) en el documento WO 01/45746 en las páginas 12-13, los cuales se incorporan en la presente memoria descriptiva a modo de referencia. Los Fabs de unión a la albúmina (ABP) están diseñados mediante la fusión de un péptido de unión a la albúmina y el extremo C-terminal de la cadena pesada de Fab con un coeficiente estequiométrico de 1:1 (1 ABP / 1 Fab)."

De esta manera, todo el sustento requerido por el señor Examinador se encuentra debidamente contenido en la descripción.

En el caso del término "agente reductor", en definitiva consideramos que éste corresponde a un término ampliamente conocido y manejado en diversas áreas, y por tanto el normalmente versado en la materia comprende claramente que corresponde a un agente que hace parte de las reacciones de óxido-reducción, siendo posible la utilización de una variedad de los mismos para tal fin.

Así las cosas, el señor Examinador puede notar que la materia revelada se encuentra enteramente sustentada en la descripción, y que sumado a esto el solicitante se encuentra

en el derecho de proteger su invención en contra de futuras infracciones por parte de terceros que buscarían mínimas modificaciones a la materia aquí reivindicada. Por tanto, el pliego reivindicatorio debe entenderse como claro y conciso.

Considerando ahora la objeción del señor Examinador mediante la cual considera que las reivindicaciones 83-85, 123-124, 133-134, 155-157, 159-162, 169-170, 172-176, 179, y 201 revelan resultados a alcanzar, nos permitimos expresar lo siguiente.

La reivindicación original 124, ahora nueva reivindicación 77, nos permitimos aclarar al señor Examinador que la expresión "donde el enlazador se une al anticuerpo a través de un grupo tiol en el anticuerpo" corresponde a un aspecto estructural del inmunoconjugado implicado, en donde se especifica la naturaleza del enlace estructural entre el anticuerpo y el enlazador en cuestión, lo cual es necesario para caracterizar estructuralmente al inmunoconjugado como tal. Por tanto, no consideramos adecuada la objeción impuesta.

Ahora bien, la anterior reivindicación 155, nueva 85, comprende la expresión "con un valor de reactividad del tiol que oscila entre 0,6 y 1,0", la cual corresponde a una propiedad inherente del anticuerpo diseñado con cisteína que comprende uno o más aminoácidos sin cisteína. Al respecto, nos permitimos referir al señor Examinador a la descripción, en donde se establece,

"El término "valor de reactividad del tiol" es una caracterización cuantitativa de la reactividad de aminoácidos sin cisteína. El valor de reactividad del tiol es el porcentaje de aminoácidos sin cisteína en un anticuerpo diseñado con cisteína que reacciona con un reactivo de tiol y se convierte en un valor máximo de 1. Por ejemplo, un aminoácido sin cisteína en un anticuerpo diseñado con cisteína que reacciona en el 100% y se produce con un reactivo de tiol, como por ejemplo un reactivo de biotina-maleimido, para formar un anticuerpo marcado con biotina tiene un valor de reactividad del tiol de 1,0. (...) Otro aminoácido diseñado con cisteína en el mismo o en otro anticuerpo parental que no reacciona con un reactivo de tiol tiene un valor de reactividad del tiol de 0. La determinación del valor de reactividad del tiol de una cisteína determinada puede realizarse mediante el ensayo ELISA, la espectroscopía de masas, la cromatografía líquida, la autorradiografía u otras pruebas analíticas cuantitativas (...)"

De esta manera, consideramos que es absolutamente claro el motivo de la inclusión de la expresión en mención dentro del pliego reivindicatorio al interpretarse junto con la descripción.

Por otra parte las nuevas reivindicaciones 87-88 y 112, correspondientes a las anteriores 161-162 y 201, contienen la expresión “covalentemente ligado a”, que es extremadamente utilizada en cualquier campo de la química, el cual se refiere a una característica estructural del enlace entre el anticuerpo y el soporte u otra estructura, que es relevante para comprender la materia contenida por las reivindicaciones implicadas.

Finalmente, notamos que las reivindicaciones 158, 168 y 171 fueron objetadas por no considerarse precisas las expresiones “se encuentra en una cadena ligera”, “uno o más residuos de aminoácidos de un anticuerpo parental”. Al respecto nos permitimos informar al señor Examinador que la nueva reivindicación 86 ha sido modificada de manera tal que revela: “(...) un residuo de aminoácido libre de cisteína está localizado en la posición 205 de la cadena ligera de acuerdo con la numeración de Kabat”, por lo que consideramos que es plenamente comprensible la extensión del objeto a proteger.

Por demás las anteriores reivindicación 83-85, 123, 133-134, 156-157, 159-160, 169-170, 172-176 y 179 han sido eliminadas en el nuevo pliego reivindicatorio, por lo que damos por superadas las objeciones implicadas con tales reivindicaciones.

En conclusión, consideramos que el alcance de las nuevas reivindicaciones se encuentra debidamente sustentado en la totalidad de las enseñanzas de la descripción y más aun teniendo en cuenta que los ejemplos son plenamente ilustrativos de la invención pero de ninguna manera se deben considerar como limitativos de la materia reivindicada, por la cual solicitamos respetuosamente aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso.

Nivel inventivo

Como paso inicial consideramos relevante resaltar que la presente invención propone como problema técnico la necesidad existente en el estado del arte de proveer nuevos agentes con aplicación en trastornos proliferativos de las células B, propósito con el cual se desarrollaron inmunoconjugados de anticuerpos anti-CD22 con fármacos que actúan

sobre las células B y que se caracterizan por presentar una toxicidad considerablemente baja, pero conservando una eficacia útil para el fin propuesto.

De esta manera, tal como se expresó previamente la presente invención revela un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo monoclonal que se une a CD22, covalentemente ligado a un agente citotóxico que comprende una toxina, donde el anticuerpo se encuentra plenamente caracterizado por sus 6 regiones hipervariables HVRs o regiones determinantes de complementariedad CDRs.

Notamos que **D1 (WO2006042240)** dirige sus enseñanzas al tratamiento de enfermedades autoinmunes mediante el empleo de agentes que actúan reduciendo las células B, los cuales se ejemplifican con anticuerpos dirigidos a los antígenos de superficie de las células B, tales como los anticuerpos anti-CD22, anti-CD20 o anti-CD19. De esta manera, la referencia en mención se refiere a tratamientos para las enfermedades autoinmunes como artritis, los cuales se alejan de los inmunoconjugados de la invención para el tratamiento del cáncer, y en donde dichos tratamientos constan del empleo de los agentes previamente mencionados, en combinación, por ejemplo, con agentes anti-citoquina tales como los agentes anti-TNF.

Por su parte **D2 (WO03072736)** se encuentra referido a ensayos mediante los cuales se pretende investigar el efecto del anticuerpo HB22-7, el cual corresponde a un anticuerpo bloqueante del crecimiento tumoral, mediante el análisis tanto de su actividad como monoterapia como la actividad que desencadena al combinarse con radioinmunoterapia. Sin embargo, es posible notar que no se establece en ningún momento la evaluación de su actividad como inmunoconjugado, pues en si el objetivo corresponde a la elucidación de su actividad individual.

Finalmente, la referencia **D3 (WO03093320)** centra la materia de su invención en la generación de un anticuerpo anti-CD22, 5/44, en donde particularmente notamos que no se provee ningún ensayo experimental dirigido al reconocimiento del efecto terapéutico propio de tales anticuerpos, ni de manera individual ni mucho menos como parte de inmunoconjugado.

De esta manera, es posible notar que tales referencias se encuentran dirigidas a anticuerpos individuales que se diferencian de los inmunoconjugados revelados por la presente invención, al considerar que éstos últimos solucionan el problema de la

necesidad existente en el estado del arte de proveer nuevos agentes con aplicación en trastornos proliferativos de las células B.

Así las cosas, nos permitimos expresar nuestro absoluto desacuerdo frente a la afirmación del señor Examinador mediante la cual establece "la persona del oficio normalmente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, generar líneas celulares para obtener más anticuerpos con la misma actividad", por lo siguientes motivos.

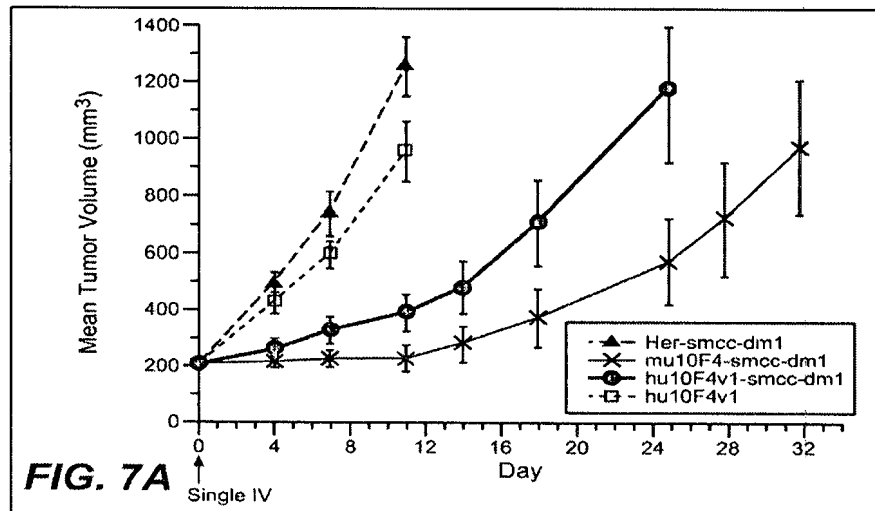
Al realizar una lectura de la presente invención el señor Examinador puede notar que la misma reconoce la existencia de otros anticuerpos dirigidos a CD22 útiles en el tratamiento de los desórdenes relacionados con las células B, pues como ya se mencionó previamente, el problema técnico radica en la necesidad de ofrecer agentes relacionados que se caractericen por presentar actividad en desordenes proliferativos de las células B, considerando la deficiencia en presencia de los mismos.

Por tanto, queremos hacer un énfasis particular en que el desarrollo de productos aptos para ser administrados en humanos no resulta tan sencillo como el señor Examinador quiere hacerlo notar, pues como se mencionó previamente el objeto de la presente invención incluye la generación de **inmunoconjugados** con una actividad farmacológica claramente definida que se encuentran caracterizados por presentar una toxicidad significativamente baja, en comparación como agentes conocidos en el arte previo, pero sin que esto repercuta de ninguna manera en una disminución de la eficiencia de los mismos. Es así como los inmunoconjugados reivindicados cumplen con tales requisitos, y por tanto se constituyen como agentes con propiedades que no son enseñadas ni sugeridas en el arte previo.

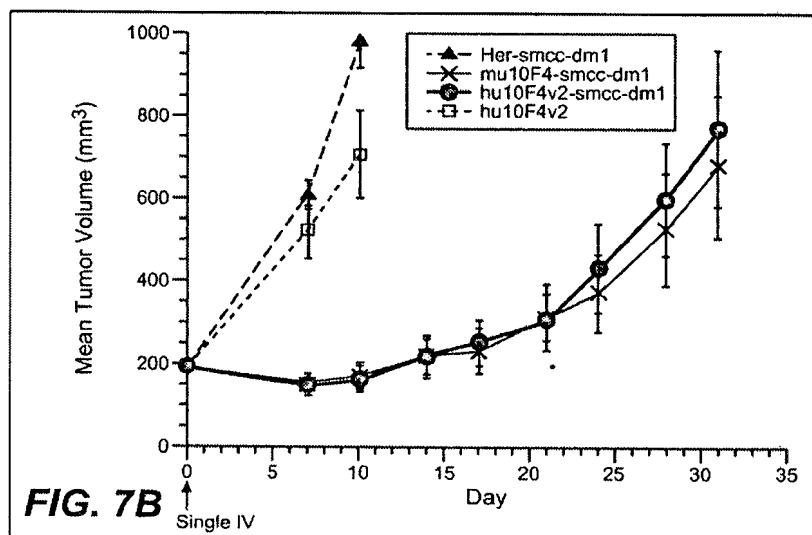
Teniendo en cuenta lo anterior, nos permitimos aclarar que la presente invención no se encuentra revelando simplemente anticuerpos con capacidad de unirse a CD22, sino que enseña inmunoconjugados que se componen de un anticuerpo anti-CD22 que se encuentra en asociación con fármacos citotóxicos, lo cual conduce a la generación de un efecto de reducción tumoral *in vivo*, que ha sido plenamente demostrado por los inventores. Para ilustrar dicha afirmación nos permitimos referir al señor Examinador a la descripción, y más puntualmente a las figuras 7A y 7B.

De esta manera, la Figura 7A es un gráfico de la reducción de volumen del tumor *in vivo* en un modelo xenotransplantado que muestra que la administración de un anticuerpo

anti-CD22 mu10F4-smcc-DM1 y hu10F4v1-smcc-DM1 a un ratón SCID con tumores de células B humanas redujeron considerablemente el volumen tumoral.



Por otra parte, la Figura 7B es un gráfico de un estudio similar, en donde la concentración del fármaco fue ligeramente inferior, y en donde se comparó la eficacia de mu10F4-smcc-DM1 y hu10F4v2-smcc-DM1 con el anticuerpo de control y el mu10F4 no conjugado.



Así las cosas, las figuras en mención corresponden a la demostración de la marcada eficacia del inmunoconjugado 10F4-DM1 en la generación de un bajo crecimiento tumoral in vivo, en donde se resalta la capacidad con la que cuentan los conjugados hu10F5v2-smcc-dm1 y mu10F4-smcc-dm1 para retrasar el crecimiento tumoral en comparación con el control (Her-smcc-dm1) y el anticuerpo individual hu10F4v2, lo cual puede evidenciarse en cualquiera de los días de experimento, en donde, por ejemplo, durante los primeros 15 días los inmunoconjugados de la presente invención mostraron un mantenimiento del

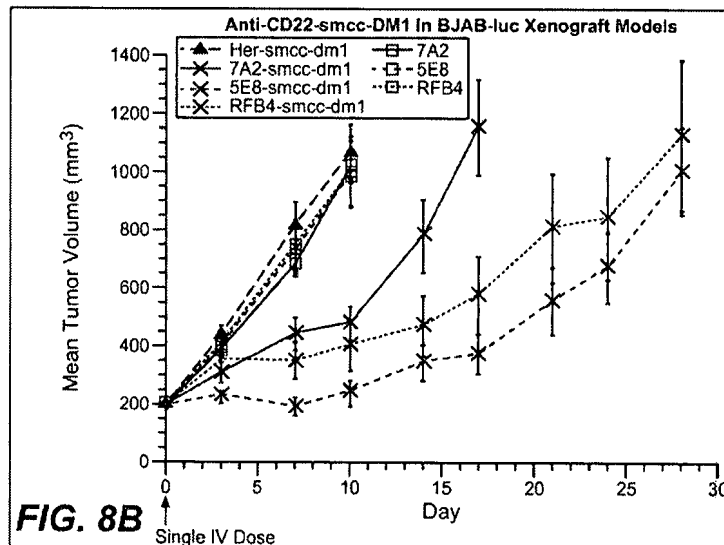
volumen tumoral en el valor inicial de 200 mm³, mientras que para el caso control se sobrepasó el volumen tumoral de 800 mm³.

Ahora bien, con el fin de brindar una comparación entre la actividad antitumoral del inmunoconjugado que contiene los anticuerpos de la presente invención y uno que contiene un anticuerpo anti-CD22 ya conocido en el arte previo, RFB4, nos permitimos incluir los resultados consignados en la figura 8B.

De esta manera, el señor Examinador puede notar que se llevó a cabo una medición del volumen tumoral tras la administración de diversos anticuerpos, en forma de inmunoconjugados, en una dosis de 200 µg/m², tomando como control negativo el conjugado anti-Her2-smcc-DM1, y como comparación el conjugado del anticuerpo RFB4, el cual como ya se mencionó corresponde con un anticuerpo anti-CD22 ya conocido en el arte.

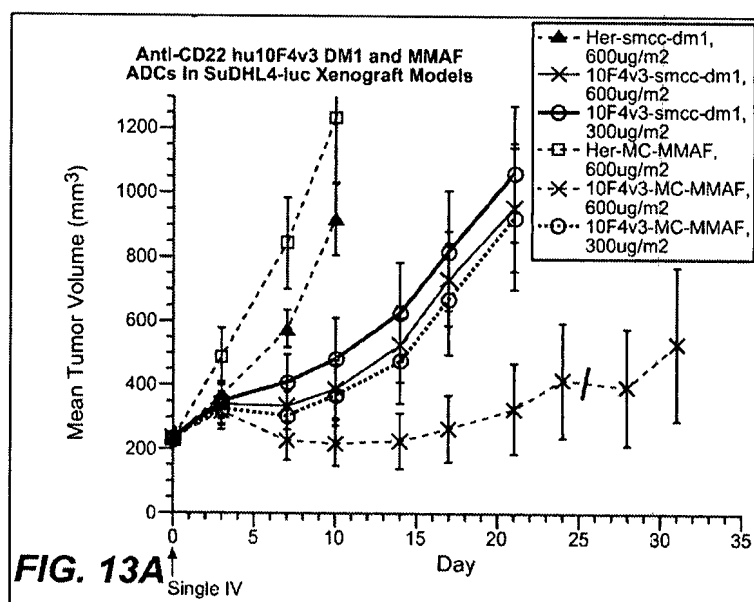
Así, se observa que en un tiempo definido, para este caso 9 días, el modelo al cual se aplicó el control presentó un tamaño tumoral aproximado de 1000 mm³, el modelo al cual se aplicó el conjugado del anticuerpo RFB4 presentó un tamaño aproximado de 400mm³ y sorprendentemente el modelo al cual se aplicaron los inmunoconjugados del anticuerpo 10F4 mantuvieron el tamaño tumoral en 200 mm³ o el mismo aumentó máximo hasta 350 mm³, es decir, en el caso del control se presentó un incremento de 5 veces el tamaño tumoral, en el caso del conjugado del anticuerpo RFB4 se presentó un incremento del doble en el tamaño, mientras que en el caso de los conjugados de la presente invención, en el mejor de los casos, no se presentó cambio en el tamaño tumoral, mientras que en el otro caso se presentó un aumento de 1,75 veces.

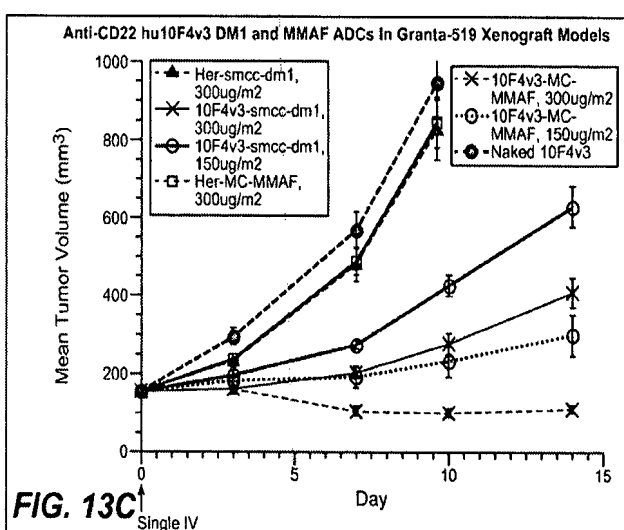
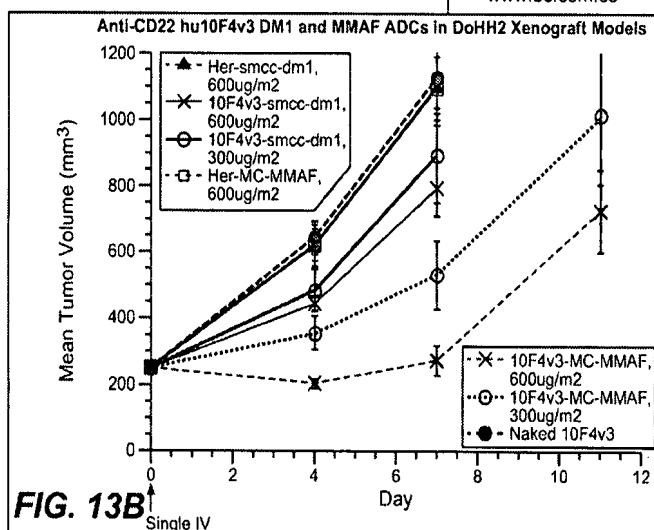
Posteriormente, al culminar la semana número 4 fue posible establecer que mientras el volumen tumoral para el caso del conjugado de RFB4 había excedido el nivel de medida final de volumen tumoral para el inmunoconjugado control, los volúmenes tumorales para los conjugados del anticuerpo 10F4, presente invención, se mantuvieron considerablemente menores en comparación con el volumen tumoral para el inmunoconjugado control.



Por tanto, puede notar su Despacho que la aplicación de los inmunoconjugados de anticuerpo de la presente invención fueron más efectivos en la reducción del volumen tumoral in vivo en comparación con los inmunoconjugados del anticuerpo del arte previo RFB4.

En otro sentido, los inventores también demostraron la efectividad de los inmunoconjugados reivindicados en la liberación de fármacos citotóxicos hacia tumores, lo cual fue comprobado mediante el empleo de una serie de modelos xenográficos, lo cual puede ser corroborado por su Despacho mediante la información consignada en las figuras 13 A, B y C, las cuales enseñan el efecto relativo en el volumen tumoral en el tiempo después de la administración del anti-CD22-smcc-DM1 o anti-CD22-MC-MMAF en diferentes modelos de xenotransplantes de linfomas de células B: SuDHL-4 (Figura 13A), DoHH2 (Figura 13B) y Granta-519 (Figura 13C).





Por tanto, el señor Examinador puede notar que los inmunoconjugados de la presente invención son altamente efectivos en la reducción del crecimiento tumoral en diversos modelos tumorales, y sumado a lo anterior, los inventores han demostrado que los inmunoconjugados reivindicados presentan una alta efectividad en contra de una serie de enfermedades proliferativas tales como la leucemia humana y linfoma de líneas celulares.

Es así como un punto central de la presente invención radica en la habilidad de los anticuerpos reivindicados para formar inmunoconjugados específicos, lo cual en definitiva se constituye como una ventaja clara sobre el arte previo en términos de efectividad terapéutica para las afecciones ya mencionadas, más aun al presentarse la evidencia de las propiedades superiores de tales inmunoconjugados, las cuales en definitiva no se encontraban concebidas, ni podían ser deducidas, en el estado del arte.

Un aspecto que debe ser entendido por el señor Examinador corresponde a que no todos los conjugados de anticuerpos anti-CD22 presentan la capacidad de ser agentes terapéuticamente efectivos al combinarse con un fármaco citotóxico, aspecto que se encuentra consignado en la descripción de la presente solicitud, de la siguiente manera,

"Algunos fármacos citotóxicos tienden a ser inactivos o menos activos cuando se conjugan con grandes anticuerpos o ligandos receptores de proteínas."

De esta manera, el arte previo enseña que no es posible atribuir efectividad a un conjugado solo por el hecho de realizar una combinación de agentes que son individualmente empleados para un tratamiento farmacológico, es decir, que no puede predecirse el comportamiento de inmunoconjugados tales como los reivindicados por la presente invención

Es así como debe considerarse que un anticuerpo anti-CD22 conjugado con un fármaco dado no asegura la obtención de un efecto farmacológico superior, y por tanto no existe una sugerencia en el arte previo que se considere una motivación para el normalmente versado en la materia, sino que al contrario se establece la posibilidad de un fracaso en su realización, por lo que puede concluirse que la presente invención no debe considerarse obvia, pues no basta con el conocimiento de los anticuerpos anti-CD22 para llegar a la materia de la presente invención.

Así, las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio llevan a que se revelen inmunoconjugados de un anticuerpo anti-CD22 que particularmente corresponde al anticuerpo murino 10F4, las variantes humanizadas hu10F4.v1 y variantes de sustitución de los mismos, hu10F4.v2/v3, encontrándose estas últimas resumidas a continuación,

Cambios de aminoácidos en HVR-L1 Figura 2B	HVR-L1 SEQ ID NO:	Afinidad de unión (nM)
Sin cambios (N28, N30)	9	8
N28A, N30	19	8
N28Q, N30	20	7.3
N28S, N30	21	12
N28D, N30	22	12
N28V, N30	10	7.3
N28I, N30	23	9.8
N28, N30A	32	7.7
N28, N30Q	33	10

Por tanto, dichos anticuerpos se encuentran definidos en términos de las secuencias de las seis regiones hipervariables, razón por la cual los inmunoconjugados de los mismos se encuentran igualmente definidos de manera completa en términos de las características técnicas, a las cuales se atribuyen los efectos técnicos previamente expuestos, que en definitiva se constituyen como una contribución al estado del arte.

En conclusión, la presente invención no se encuentra revelando anticuerpos anti-CD22 equivalentes a los del arte previo, sino que realiza una contribución al mismo al brindar inmunoconjugados de anticuerpos anti-CD22 específicos que presentan propiedades técnicas altamente eficaces y superiores demostradas in vivo, que en definitiva no estaban

15

concebidas en las referencias citadas por su Despacho, y por tanto deben considerarse como un efecto técnico inesperado que respalda el nivel inventivo de la presente invención.

Es así como al tener en consideración las modificaciones realizadas en el nuevo pliego reivindicatorio, las enseñanzas del arte previo, y los diferentes ensayos y experimentos llevados a cabo por los inventores, se concluye que el versado en la materia no habría previsto los resultados alcanzados por la presente invención a partir de las referencias citadas, y por tanto que la presente invención cuenta con nivel inventivo a la luz de dichos documentos.

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

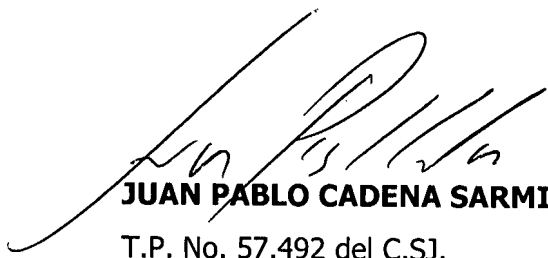
Solicitud divisional

Adicionalmente nos permitimos informar al señor Examinador que procederemos a la presentación de una solicitud divisional, en la cual se presenta un pliego reivindicatorio compuesto por 238 reivindicaciones, para que sea objeto de estudio de su Oficina.

Anexos

- a. Nuevo pliego reivindicatorio.
- b. Certificado de depósito de hibridomas relacionados.
- c. Pliego reivindicatorio divisional.

Del Señor Director



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

ATCC

10801 University Blvd • Manassas, VA 20110-2209 • Telephone: 703-365-2700 • FAX: 703-365-2745

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

INTERNATIONAL FORM

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.3 AND VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.

To: (Name and Address of Depositor or Attorney)

Genentech, Inc.
Attn: Deirdre L. Conley
1 DNA Way, MS 49
South San Francisco, CA 94080

Deposited on Behalf of: Genentech, Inc.

Identification Reference by Depositor:

Murine Hybridoma: Anti-CD22:4239 (5E8.1.8)
Murine Hybridoma: Anti-CD22:4213 (10F4.4.1)
Docket or Case No: PR2262

Patent Deposit Designation

PTA-7620
PTA-7621

The deposits were accompanied by: ☒ a scientific description, a proposed taxonomic description indicated above. The deposits were received May 26, 2006 by this International Depository Authority and have been accepted.

AT YOUR REQUEST: ☒ We will inform you of requests for the strains for 30 years.

The strains will be made available if a patent office signatory to the Budapest Treaty certifies one's right to receive, or if a U.S. Patent is issued citing the strains, and ATCC is instructed by the United States Patent & Trademark Office or the depositor to release said strains.

If the cultures should die or be destroyed during the effective term of the deposit, it shall be your responsibility to replace them with living cultures of the same.

The strains will be maintained for a period of at least 30 years from date of deposit, or five years after the most recent request for a sample, whichever is longer. The United States and many other countries are signatory to the Budapest Treaty.

The viability of the cultures cited above was tested July 20, 2006. On that date, the cultures were viable.

International Depository Authority: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20110-2209 USA.

Signature of person having authority to represent ATCC:

Marie Harris
Marie Harris, Patent Specialist, ATCC Patent Depository

Date: July 29, 2006

REIVINDICACIONES

1. Un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo monoclonal que se une a CD22, covalentemente ligado a un agente citotóxico que comprende una toxina, donde el anticuerpo comprende (a) una HVR-L1 que contiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID Nos: 9, 10, 19-23, 32 y 33, y (b) los siguientes HVRs:
 - (1) una HVR-H1 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2;
 - (2) una HVR-H2 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4;
 - (3) una HVR-H3 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6;
 - (4) una HVR-L2 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12; y
 - (5) una HVR-L3 que comprenda una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14.
2. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde la HVR-L1 comprende SEQ ID NO:9
3. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde la HVR-L1 comprende SEQ ID NO:19
4. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde la HVR-L1 comprende SEQ ID NO:20
5. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde la HVR-L1 comprende SEQ ID NO:21
6. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde la HVR-L1 comprende SEQ ID NO:22
7. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, donde la HVR-L1 comprende SEQ ID NO:23
8. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, donde la HVR-L1 comprende SEQ ID NO:32
9. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, donde la HVR-L1 comprende SEQ ID NO:33
10. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende además al menos una estructura seleccionada entre una estructura de consenso del subgrupo VH y una estructura de consenso del subgrupo I de VL.

11. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena pesada que presenta al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO:16 y/o un dominio variable de cadena ligera que presenta al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO:17, en donde el anticuerpo se une al mismo epítipo que un anticuerpo monoclonal que comprende los dominios variables de SEQ ID NO:16 y SEQ ID NO:17.
12. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que presenta al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO:16 y/o un dominio variable de cadena ligera que presenta al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO:18, en donde el anticuerpo se une al mismo epítipo que un anticuerpo monoclonal que comprende los dominios variables de SEQ ID NO:16 y SEQ ID NO:18.
13. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende las estructuras de secuencias de aminoácidos mostradas como SEQ ID NO:1, 3, 5 y 7.
14. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena ligera que comprende las estructuras de secuencias de aminoácidos mostradas como SEQ ID NO: 8, 11, 13 y 15.
15. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que presenta al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO:88 y/o una cadena ligera que presenta al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO:87, en donde el anticuerpo se une al mismo epítipo que un anticuerpo monoclonal que comprende los dominios variables de SEQ ID NO:16 y SEQ ID NO:18.
16. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que contiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:88, y una cadena ligera que contiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:87.

17. Un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo que se une a CD22, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena pesada que presenta al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16 y/o un dominio variable de cadena ligera que presenta al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO:17 y SEQ ID NO:18, en donde el anticuerpo se une al mismo epítipo que un anticuerpo monoclonal que comprende el dominio variable de SEQ ID NO:16 y un dominio variable seleccionado del grupo que consiste de SEQ ID NO:17 y SEQ ID NO:18.
18. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, donde el anticuerpo comprende las HVRs del anticuerpo producido por el hibridoma de ATCC, con número de acceso PTA-7621 (10F4.4.1).
19. Un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo monoclonal que se une a CD22 covalentemente ligado a un agente citotóxico, en donde el anticuerpo comprende los seis HVRs del anticuerpo producido por el hibridoma de ATCC, con número de acceso PTA-7620 (5E8.1.8).
20. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es humanizado.
21. El inmunoconjugado de la reivindicación 17, en donde el anticuerpo es humanizado.
22. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el CD22 es un CD22 mamífero.
23. El inmunoconjugado de la reivindicación 22, en donde el CD22 se selecciona del CD22 de un roedor y el CD22 de un primate.
24. El inmunoconjugado de la reivindicación 23, en donde el CD22 es un CD22 humano.
25. El inmunoconjugado de la reivindicación 17, en donde el CD22 es un CD22 mamífero.
26. El anticuerpo de la reivindicación 25, en donde el CD22 se selecciona del CD22 de un roedor y el CD22 de un primate.
27. El anticuerpo de la reivindicación 26, en donde el CD22 es un CD22 humano.

28. Un método para producir un anticuerpo anti-CD22, en donde el método comprende
 - a) cultivar una célula hospedera que comprende un vector, en donde el vector comprende ácido nucleico que codifica el anticuerpo de las reivindicaciones 1 a 17 bajo condiciones adecuadas para la expresión del polinucleótido que codifica el anticuerpo, y b) aislar el anticuerpo.
29. El método de la reivindicación 28, en donde la célula huésped es eucariota.
30. El método de la reivindicación 29, en donde la célula huésped es una célula CHO.
31. El inmunoconjugado de la reivindicación 20, en donde el CD22 se expresa en la superficie de una célula.
32. El inmunoconjugado de la reivindicación 31, en donde la célula es una célula B.
33. El inmunoconjugado de la reivindicación 21, en donde el CD22 se expresa en la superficie de una célula.
34. El inmunoconjugado de la reivindicación 33, en donde el CD22 es una célula B.
35. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en una región de CD22 de aminoácidos del 22 al 240 de SEQ ID NO:27.
36. El inmunoconjugado de la reivindicación 17, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en una región de CD22 de aminoácidos del 22 al 240 de SEQ ID NO:27.
37. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y 22-25, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
38. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
39. El inmunoconjugado de la reivindicación 38, en donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo seleccionado entre el fragmento Fab, Fab' -SH, Fv, scFv o (Fab')₂.
40. El inmunoconjugado de la reivindicación 38, en donde el anticuerpo es humanizado.
41. El inmunoconjugado de la reivindicación 38, en donde el anticuerpo es humano.

42. El inmunoconjugado de la reivindicación 17, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
43. El inmunoconjugado de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo seleccionado entre el fragmento Fab, Fab' -SH, Fv, scFv o (Fab')₂.
44. El inmunoconjugado de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo es humanizado.
45. El inmunoconjugado de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo es humano.
46. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo se une al mismo epítipo que un anticuerpo seleccionado de ATCC PTA-7621 (10F4.4.1); ATCC PTA-7620 (5E8.1.8); y un anticuerpo que comprende una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 88 y una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 87.
47. El anticuerpo de la reivindicación 17, en donde el anticuerpo se une al mismo epítipo que un anticuerpo seleccionado de ATCC PTA-7621 (10F4.4.1); ATCC PTA-7620 (5E8.1.8); y un anticuerpo que comprende una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 88 y una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 87.
48. Un método in vitro de detección de la presencia de CD22 en una muestra biológica, en donde el método comprende contactar la muestra biológica con:
 - (i) un anticuerpo monoclonal que se une a CD22 que comprende: (a) una HVR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID Nos: 9, 10, 19-23, 32 y 33, y (b) los siguientes HVRs:
 - (1) una HVR-H1 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2;
 - (2) una HVR-H2 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4;
 - (3) una HVR-H3 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6;
 - (4) una HVR-L2 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12; y
 - (5) una HVR-L3 que comprenda una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14.
 - o
 - (ii) un anticuerpo que se une a CD22, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena pesada que presenta al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16 y/o un dominio variable de cadena ligera que presenta al menos un 90% de identidad de

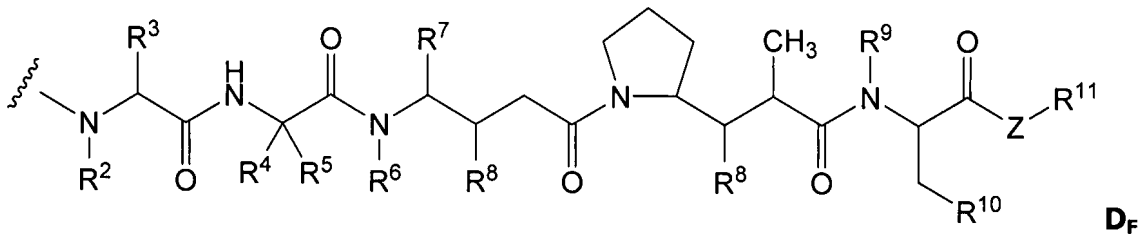
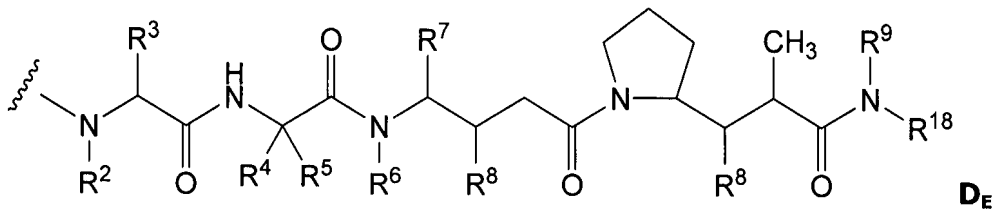
secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO:17 y SEQ ID NO:18, en donde el anticuerpo se une al mismo epítipo que un anticuerpo monoclonal que comprende el dominio variable de SEQ ID NO:16 y un dominio variable seleccionado del grupo que consiste de SEQ ID NO:17 y SEQ ID NO:18.

bajo condiciones que permitan la unión del anticuerpo a CD22, y detectar si se forma un complejo entre el anticuerpo de (i) y (ii) y CD22.

49. El método de la reivindicación 48, en donde la muestra biológica se obtiene de un paciente que se cree que padece un trastorno proliferativo de células B.
50. El método de la reivindicación 49, en donde el trastorno proliferativo de células B se selecciona a partir de linfoma, linfoma no Hogkins (LNH), LNH agresivo, LNH agresivo recurrente, LNH indolente recurrente, LNH refractario, LNH indolente refractario, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia, leucemia de células pilosas (LCP), leucemia linfocítica aguda (LLA) y linfoma de células del manto.
51. El inmunoconjugado de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el agente citotóxico es una fracción de fármaco (D) seleccionado de un péptido auristatina y un maitansinoide.
52. El inmunoconjugado de la reivindicación 51 que comprende la fórmula Ab-(L-D)_p,

donde:
 (a) Ab es el anticuerpo de las reivindicaciones 1 o 17;
 (b) L es un enlazador;
 (c) D es una fracción de fármaco.
53. El inmunoconjugado de la reivindicación 52, en donde L se selecciona a partir de 6-maleimidocaproilo (MC), maleimidopropanoilo (MP), valina-citrulina (val-cit), alanina-fenilalanina (ala-phe), p-aminobensiloxycarbonil (PAB), N-Succinimidil 4-(2-piridiltio) pentanoato (SPP), N-Succinimidil 4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1 carboxilato (SMCC), y N-Succinimidil (4-yodo-acetil) aminobenzoato (SIAB).
54. El inmunoconjugado de la reivindicación 52, en donde D se selecciona a partir de una auristatina y una dolastatina.

55. El inmunoconjugado de la reivindicación 54, en el que D es una fracción de fármaco de la fórmula D_E o D_F:



y donde R² y R⁶ son, cada uno, metilo; R³ y R⁴ son cada uno isopropilo; R⁷ es sec butilo, cada R⁸ se selecciona independientemente entre CH₃, O-CH₃, OH, y H; R⁹ es H; R¹⁰ es arilo; Z es -O- o -NH-; R¹¹ es H, C₁-C₈ alquilo o -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃; y R¹⁸ es -C(R⁸)₂-C(R⁸)₂-arilo; y

(d) p oscila entre aproximadamente 1 y 8.

56. El inmunoconjugado de la reivindicación 53, en donde el enlazador comprende un dipéptido val-cit.
57. El inmunoconjugado de la reivindicación 52, en donde el enlazador comprende una unidad p-aminobencilo.
58. El inmunoconjugado de la reivindicación 53, en donde el enlazador comprende 6-maleimidocaproilo.
59. El inmunoconjugado de la reivindicación 55, en donde el fármaco se selecciona entre MMAE y MMAF.
60. El inmunoconjugado de la reivindicación 59, en donde el fármaco es MMAE.
61. El inmunoconjugado de la reivindicación 59, en donde el fármaco es MMAF.
62. El inmunoconjugado de la reivindicación 52, en donde el enlazador L es escindible mediante una proteasa.
63. El inmunoconjugado de la reivindicación 57, donde la unidad p-aminobencilo es p-aminobenciloxycarbonilo (PAB).

64. El inmunoconjugado de la reivindicación 53, donde el enlazador comprende 6-maleimidocaproilo y p-aminobenziloxycarbonilo.
65. El inmunoconjugado de la reivindicación 52, donde el inmunoconjugado tiene la fórmula
 $\text{Ab}-(\text{L-MMAE})_p$,
donde L es un enlazador y p oscila entre 2 y 5.
66. El inmunoconjugado de la reivindicación 64, donde L comprende val-cit.
67. El inmunoconjugado de la reivindicación 65, donde L comprende MC.
68. El inmunoconjugado de la reivindicación 65, donde L comprende PAB.
69. El inmunoconjugado de la reivindicación 65, donde L comprende MC-PAB.
70. El inmunoconjugado de la reivindicación 52, en donde el inmunoconjugado tiene la fórmula
 $\text{Ab}-(\text{L-MMAF})_p$,
donde L es un enlazador y p oscila entre 2 y 5.
71. El inmunoconjugado de la reivindicación 70, donde L comprende val-cit.
72. El inmunoconjugado de la reivindicación 70, donde L comprende MC.
73. El inmunoconjugado de la reivindicación 70, donde L comprende PAB.
74. El inmunoconjugado de la reivindicación 70, donde L comprende MC-PAB.
75. El inmunoconjugado de la reivindicación 52, en donde D es un maitansinoide.
76. El inmunoconjugado de la reivindicación 75, donde D se selecciona a partir de DM1, DM3 y DM4.
77. El inmunoconjugado de la reivindicación 75, donde el enlazador se une al anticuerpo a través de un grupo tiol en el anticuerpo.

78. El inmunoconjugado de la reivindicación 75, donde el enlazador L se selecciona a partir de N-Succinimidil 4-(2-piridiltio) pentanoato (SPP), N-Succinimidil 4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1 carboxilato (SMCC) y N-Succinimidil (4-yodo-acetil) aminobenzoato (SIAB).
79. El inmunoconjugado de la reivindicación 76, en donde el fármaco es DM1.
80. El inmunoconjugado de la reivindicación 76, en donde L comprende un SPP.
81. El inmunoconjugado de la reivindicación 76, en donde L comprende SMCC.
82. El inmunoconjugado de la reivindicación 76, en donde p oscila entre 2 y 4.
83. El inmunoconjugado de la reivindicación 76, en donde p oscila entre 3 y 4.
84. Una composición farmacéutica que contiene el inmunoconjugado de la reivindicación 52 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
85. El inmunoconjugado de las reivindicaciones 1 o 17, en donde el anticuerpo es un anticuerpo diseñado con cisteína que comprende uno o más aminoácidos libres de cisteína con un valor de reactividad del tiol que oscila entre 0,6 y 1,0.
86. El inmunoconjugado de la reivindicación 85, en donde uno o más residuos de aminoácidos libres de cisteína se encuentran en una cadena ligera, en donde por lo menos un residuo de aminoácido libre de cisteína está localizado en la posición 205 de la cadena ligera de acuerdo con la numeración de Kabat.
87. El inmunoconjugado de la reivindicación 85, en donde el anticuerpo se une covalentemente a una marca de captura, una marca de detección o un soporte sólido.
88. El inmunoconjugado de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo se une covalentemente a una marca de captura de biotina.
89. El inmunoconjugado de la reivindicación 87, donde el anticuerpo se une covalentemente a una marca de detección de un tinte fluorescente.
90. El inmunoconjugado de la reivindicación 89, donde el tinte fluorescente se selecciona a partir de un tipo de fluoresceína, un tipo de rodamina, dansil, lisamina, cianina, ficoeritrina, Rojo Texas y un análogo de éstos.

91. El inmunoconjugado de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo se une covalentemente a una marca de detección de radionucleidos seleccionada de ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{32}P , ^{35}S , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{86}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{133}Xe , ^{177}Lu , ^{211}At y ^{213}Bi .
92. El inmunoconjugado de la reivindicación 87, en donde el anticuerpo se une covalentemente a una marca de detección mediante un ligando quelante.
93. El inmunoconjugado de la reivindicación 92, donde el ligando quelante se selecciona a partir de DOTA, DOTP, DOTMA, DTPA y TETA.
94. El inmunoconjugado de la reivindicación 52, en donde el enlazador se une al anticuerpo a través de un grupo tiol en el anticuerpo.
95. El inmunoconjugado de las reivindicaciones 1 o 17, que comprende además un péptido de unión a la albúmina sérica.
96. El inmunoconjugado de la reivindicación 95, en donde el péptido de unión a la albúmina sérica se selecciona a partir de SEQ ID NOs:42 al 46.
97. El inmunoconjugado de las reivindicaciones 1 o 17, en donde el anticuerpo comprende, además, una cisteína en una o más posiciones seleccionadas de 15, 43, 110, 144, 168 y 205 de la cadena ligera según la convención numérica de Kabat y 41, 88, 115, 118, 120, 171, 172, 282, 375 y 400 de la cadena pesada según la convención numérica de EU.
98. El inmunoconjugado de la reivindicación 97, en donde una cisteína se encuentra en la posición 205 de la cadena ligera.
99. El inmunoconjugado de la reivindicación 97, en donde una cisteína se encuentra en la posición 118 de la cadena pesada.
100. El inmunoconjugado de la reivindicación 97, en donde una cisteína se encuentra en la posición 400 de la cadena pesada.
101. El inmunoconjugado de la reivindicación 97, en donde el anticuerpo se selecciona a partir de un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humano y un anticuerpo humanizado.

102. El inmunoconjugado de la reivindicación 97, en donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo.
103. El inmunoconjugado de la reivindicación 102, en donde el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fab.
104. El anticuerpo de la reivindicación 97 que se selecciona a partir de un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado.
105. El anticuerpo de la reivindicación 97 que se produce en una bacteria.
106. El anticuerpo de la reivindicación 97 que se produce en células CHO.
107. Un método in vitro de detección de la presencia de proteína CD22 en una muestra en la que se sospecha contiene dicha proteína, en donde el método comprende exponer la muestra a:
- (i) un anticuerpo monoclonal que se une a CD22 que comprende:
 - (a) una HVR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID Nos: 9, 10, 19-23, 32 y 33, y
 - (b) los siguientes HVRs:
 - (1) una HVR-H1 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2;
 - (2) una HVR-H2 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4;
 - (3) una HVR-H3 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6;
 - (4) una HVR-L2 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12; y
 - (5) una HVR-L3 que comprenda una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14.
 - o
 - (ii) un anticuerpo que se une a CD22, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena pesada que presenta al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16 y/o un dominio variable de cadena ligera que presenta al menos un 90% de identidad de

secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO:17 y SEQ ID NO:18, en donde el anticuerpo se une al mismo epítipo que un anticuerpo monoclonal que comprende el dominio variable de SEQ ID NO:16 y un dominio variable seleccionado del grupo que consiste de SEQ ID NO:17 y SEQ ID NO:18.

y determinar la unión de dicho anticuerpo a la mencionada proteína CD22 en la muestra, en donde la unión del anticuerpo a dicha proteína es indicativo de la presencia de dicha proteína en la muestra en mención.

108. El método de la reivindicación 107, en donde la muestra comprende una célula que se cree que expresa dicha proteína CD22.
109. El método de la reivindicación 107, en donde dicha célula es una célula B.
110. El método de la reivindicación 107, en donde el inmunoconjugado se une covalentemente a una marca seleccionada a partir de un tinte fluorescente, un radioisótopo, una biotina o un ligando de formación de complejos de metal.
111. Una formulación farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-CD22 de la reivindicación 186 y un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
112. El inmunoconjugado de la reivindicación 97, en donde el anticuerpo se une covalentemente a una fracción del fármaco auristatina o maitansinoide, a través de la cual se forma el conjugado de anticuerpo con fármacos.
113. El inmunoconjugado de la reivindicación 112 que comprende un anticuerpo (Ab) y una fracción del fármaco auristatina o maitansinoide (D) en la que el anticuerpo diseñado con cisteína se une por medio de uno o más aminoácidos sin cisteína y de una porción de enlazador (L) a D, el compuesto que posee Fórmula I.

$$\text{Ab}-(\text{L}-\text{D})_p$$

donde p es 1, 2, 3 ó 4.
114. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 112, donde p es 2.

115. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 112, donde L tiene la fórmula:



donde:

A es una unidad de extensión unida covalentemente a un tiol de cisteína del anticuerpo diseñado con cisteína (Ab),

a es 0 ó 1,

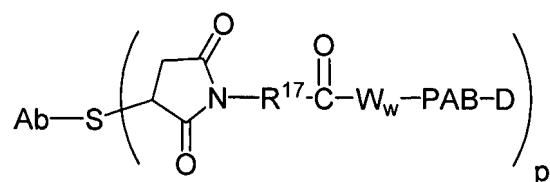
cada W es independientemente una unidad de aminoácidos,

w es un número entero que oscila entre 0 y 12,

Y es una unidad espaciadora unida covalentemente a una fracción de fármaco y

y es 0, 1 ó 2.

116. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 115 con la fórmula:



donde PAB es un para-aminobenzilcarbamoil y R^{17} es un radical divalente

seleccionado de $(CH_2)_r$, C_3-C_8 carbociclilo, $O-(CH_2)_r$, arileno, $(CH_2)_r$ -arileno,

-arileno- $(CH_2)_r$, $(CH_2)_r$ - $(C_3-C_8$ carbociclilo), $(C_3-C_8$ carbociclilo)- $(CH_2)_r$, C_3-C_8

heterociclilo, $(CH_2)_r$ - $(C_3-C_8$ heterociclilo), $-(C_3-C_8$ heterociclilo)- $(CH_2)_r$,

$-(CH_2)_rC(O)NR^b(CH_2)_r$, $-(CH_2CH_2O)_r$, $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$,

$-(CH_2)_rC(O)NR^b(CH_2CH_2O)_r$, $-(CH_2)_rC(O)NR^b(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$,

$-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^b(CH_2CH_2O)_r$, $-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^b(CH_2CH_2O)_r-CH_2-$ y

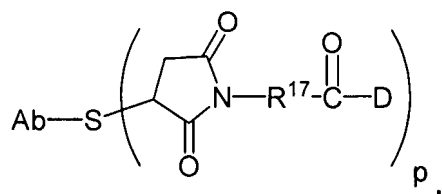
$-(CH_2CH_2O)_rC(O)NR^b(CH_2)_r$;

donde R^b es H, C_1-C_6 alquilo, fenilo o bencilo y r es independientemente un número entero que oscila entre 1 y 10.

117. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 115, donde W_w es valina-citrulina.

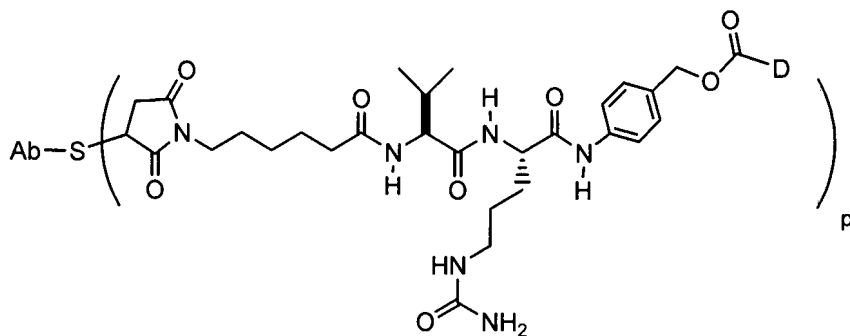
118. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 115, donde R^{17} es $(CH_2)_5$ o $(CH_2)_2$.

119. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 115 con la fórmula:



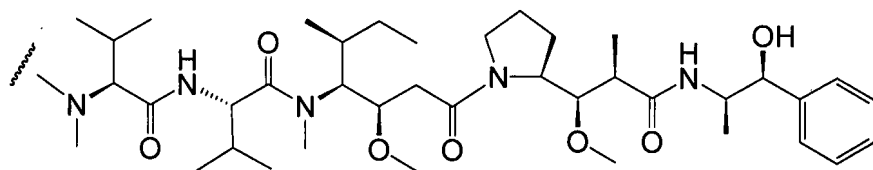
120. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 119, donde R¹⁷ es (CH₂)₅ o (CH₂)₂.

121. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 115 con la fórmula:



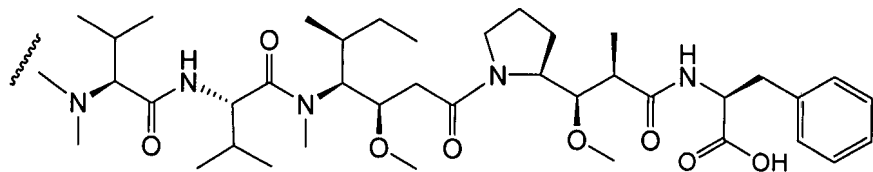
122. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 113, en donde L es SMCC, SPP o BMPEO.

123. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 113, donde D es MMAE con la estructura:



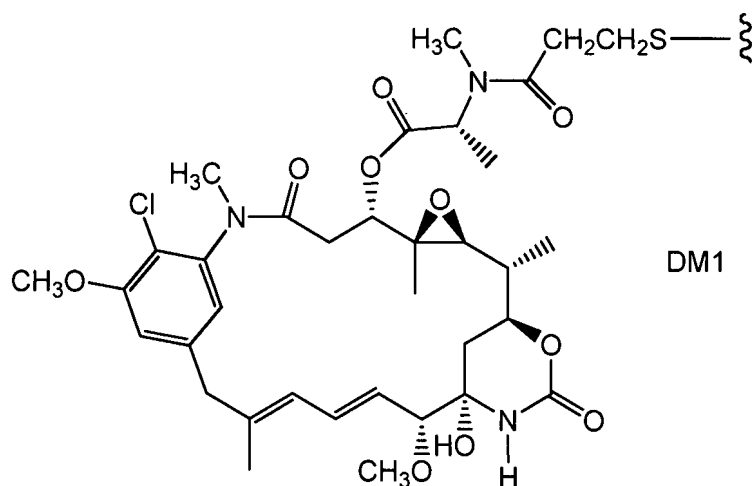
donde la línea ondulada indica el sitio de unión al enlazador L.

124. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 113, donde D es MMAF con la estructura:



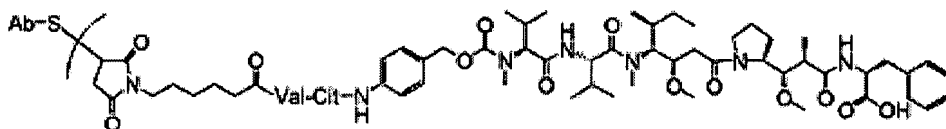
donde la línea ondulada indica el sitio de unión al enlazador L.

125. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 113, donde D es DM1 con la estructura:

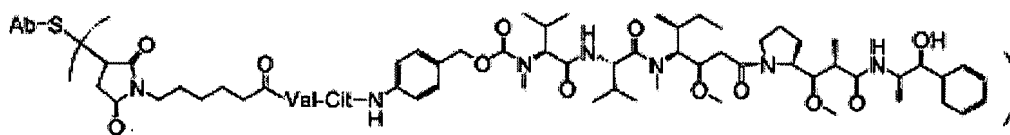


donde la línea ondulada indica el sitio de unión al enlazador L.

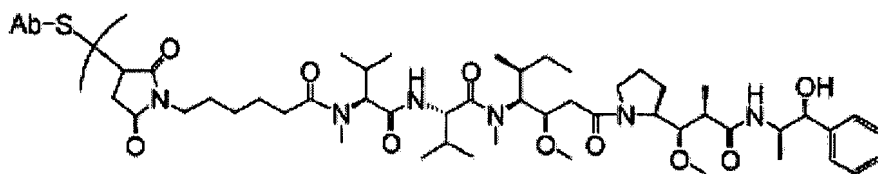
126. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 112, donde el anticuerpo anti-CD22 parental se selecciona a partir de un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado y un fragmento de anticuerpo.
127. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 112, donde el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fab.
128. El compuesto conjugado anticuerpo-fármaco seleccionado de las estructuras:



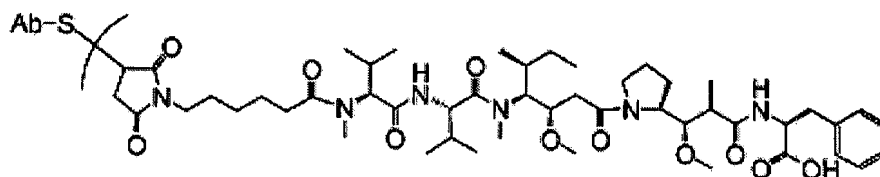
Ab-MC-vc-PAB-MMAF



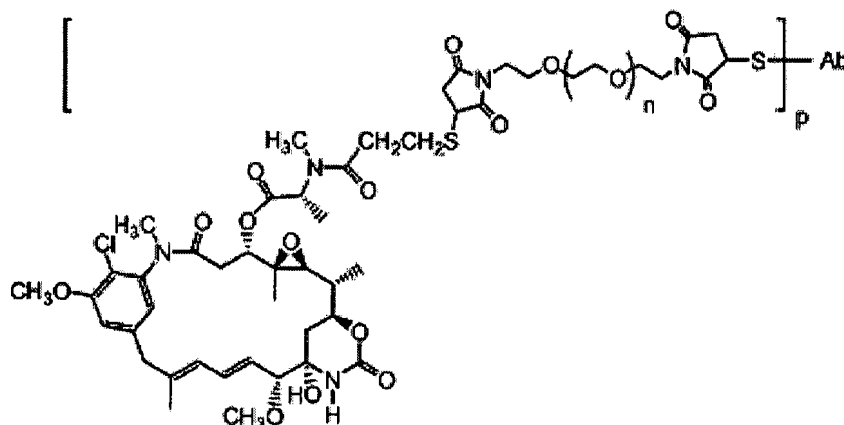
Ab-MC-vc-PAB-MMAE



Ab-MC-MMAE



Ab-MC-MMAF



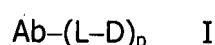
Ab-BMPEO-DM1

donde Val es valina, Cit es citrulina, p es 1, 2, 3 ó 4 y Ab es anticuerpo anti-CD22 de la reivindicación 97.

129. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 112, donde la auristatina es MMAE o MMAF.
130. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 113, donde L es MC-val-cit-PAB o MC.
131. Un ensayo in vitro para detectar las células B que comprende:
 - (a) exponer las células a un inmunoconjugado de la reivindicación 110, y
 - (b) determinar el grado de unión del compuesto inmunoconjugado a las células.
132. Una formulación farmacéutica que comprende el inmunoconjugado de la reivindicación 112 y un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
133. Un artículo de fabricación que comprende,
 - la formulación farmacéutica de la reivindicación 132,
 - un envase; y
 - un prospecto o etiqueta que indica que el compuesto puede utilizarse para tratar el cáncer caracterizado por la sobreexpresión de un polipéptido CD22.

134. El elemento de fabricación de la reivindicación 133, el que el cáncer se selecciona a partir del grupo que comprende linfoma, linfoma no Hodgkins (LNH), LNH agresivo, LNH agresivo recurrente, LNH indolente recurrente, LNH refractario, LNH indolente refractario, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia, leucemia de células pilosas (LCP), leucemia linfocítica aguda (LLA) y linfoma de células del manto.

135. Un método para producir un compuesto inmunoconjugado que comprende un anticuerpo anti-CD22 (Ab) de las reivindicaciones 1 o 17, y una fracción de fármaco auristatina o maitansinoide (D), en donde el anticuerpo está unido a través de uno o más aminoácidos diseñados con cisteína con una porción de enlazador (L) a D; el compuesto presenta la Fórmula I.



donde p es 1, 2, 3 ó 4; el método comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar un grupo de anticuerpos diseñados con cisteína con un reactivo enlazador para formar un intermediario anticuerpo-enlazador Ab-L, y

(b) hacer reaccionar Ab-L con una fracción de fármaco D activada; para que se forme el compuesto inmunoconjugado.

o comprende los pasos de:

(c) hacer reaccionar un grupo nucleofílico de una fracción de fármaco con un reactivo enlazador para formar un intermediario fármaco-enlazador D-L, y

(d) hacer reaccionar D-L con un grupo diseñado con cisteína del anticuerpo; para que se forme el inmunoconjugado.

136. El método de la reivindicación 135 comprende, además, el paso para expresar el anticuerpo en células de ovario de hámster chino (CHO).

137. El método de la reivindicación 136 que comprende además la etapa de tratar el anticuerpo expresado con un agente reductor.

138. El método de la reivindicación 137, en donde el agente reductor se selecciona a partir de TCEP y DTT.

139. El método de la reivindicación 137 que comprende además la etapa de tratar el anticuerpo expresado con un agente oxidante, después de tratarlo con un agente reductor.
140. El método de la reivindicación 139, en donde el agente oxidante se selecciona a partir de un sulfato de cobre, un ácido dehidroascórbico y aire.
141. El inmunoconjugado de la reivindicación 97, en donde el anticuerpo comprende una secuencia de la cadena pesada seleccionada a partir de cualquiera de SEQ ID NOs: 88, 92 ó 93.
142. El anticuerpo de la reivindicación 97, en donde el anticuerpo comprende una secuencia de la cadena ligera seleccionada a partir de cualquiera de SEQ ID NOs: 87 ó 91.
143. El inmunoconjugado de la reivindicación 97, en donde el anticuerpo comprende una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO:87 y una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 92.
144. El anticuerpo de la reivindicación 97, en donde el anticuerpo comprende una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO:87 y una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO: 93.
145. El inmunoconjugado de la reivindicación 97, en donde el anticuerpo comprende una secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 91 y una secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO:88.
146. El método de la reivindicación 139, en donde el agente reductor es seleccionado del grupo que consiste de glutatión, cisteína, cistamina, tioglicolato, ditioeritritol y ditiotreitól.