



As. 108.985

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

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

RECURSO DE REPOSICIÓN

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante, manifiesto a usted que debidamente notificado de la Resolución No. 1611 del 28 de Enero de 2013, interpongo contra ella en debido término, **RECURSO DE REPOSICIÓN**, para que sea revocada en su totalidad, y en su lugar se conceda el Privilegio de Patente, para el objeto de la solicitud en referencia.

Respaldo el RECURSO en los siguientes

HECHOS

1. La resolución arriba citada No. 1611 niega el Privilegio exclusivo de Patente de Invención para el objeto de la solicitud de la referencia, considerando que el capítulo reivindicatorio carece de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones.

i. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta se encontraron los siguientes documentos, que anticipan el objeto de esta solicitud.

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2006042240	Immunotherapy of autoimmune disorders	20/Abril/2006
D2	WO03072736	Reagents and treatment methods for autoimmune diseases	4/Septiembre/2003
D3	WO03093320	Biological products	14/Noviembre/2003

Considera el examinador que la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo en vista de D1, D2 y D3.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada **"ANTICUERPOS E INMUNOCONJUGADOS"**

FUNDAMENTOS

Como primera medida nos permitimos mostrar nuestro total desacuerdo frente al examen de nivel inventivo llevado a cabo por el Examinador encargado del análisis del presente expediente, pues consideramos que dicho examen se basó en apreciaciones subjetivas que no demostraron en ningún momento con argumentos debidamente sustentados cómo las referencias D1 a D3 sugerían la estructura exacta del anticuerpo reivindicado en términos de sus seis CDRs. Lo anterior se encuentra plenamente reflejado en las siguientes afirmaciones,

"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo de D1, D2 o D3 consiste en que la solicitud define unas secuencias para las regiones hipervariables de las cadenas pesadas"

"Los documentos D1, D2 y D3 ya divulgaban inmuconjugados de anticuerpos que se unen a CD22 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con las células B, la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, generar líneas celulares para obtener más

anticuerpos con la misma actividad y conjugarlos con un agente citotóxico"
(subrayado fuera de texto)

*"Debido a que los anticuerpos de la presente solicitud se unen a un epítopo dentro de la secuencia de aminoácidos 22 a 240 de la SEQ ID NO: 27, lo cual corresponde a una secuencia de 218 residuos dentro de una proteína de 847 aminoácidos, los anticuerpos de los documentos D1, D2 o D3 **es muy posible que unan dentro del mismo epítopo** definido por la solicitud"* (subrayado fuera de texto)

De esta manera, el examinador emitió una serie de "conceptos" propios que no indican cómo las referencias D1 a D3 enseñan o sugieren la generación de los anticuerpos específicos (estructuralmente) revelados por la presente solicitud, y además establece que **"es muy posible"** es que los anticuerpos de D1 a D3 se unan al mismo epítopo. Por otra parte, notamos que la comparación estructural que realizó el examinador fue parcial, al compararse o bien solamente la cadena ligera, o solamente la cadena pesada de los anticuerpos de la presente invención con algunas estructuras parciales de los anticuerpos de D1 a D3, lo cual consideramos incorrecto.

Consideramos que lo anterior corresponde con una marcada falla en el análisis de la patentabilidad de una invención, pues dicho análisis no puede basarse en suposiciones sin fundamento real.

En este sentido, solicitamos de manera respetuosa al señor Examinador encargado de la revisión del presente memorial la aplicación de un análisis objetivo de la invención acá reivindicada a la luz de las anterioridades D1 a D3.

Nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 20 reivindicaciones, en donde se presenta una limitación considerable de la materia inicialmente revelada. Así, el nuevo pliego reivindicatorio ha sido enfocado puntualmente al inmunoconjugado del anticuerpo monoclonal hu10F4v2/v3, el cual de ninguna manera corresponde a una alternativa obvia a la luz del arte previo, y de hecho, se constituye como un aporte a dicho arte.

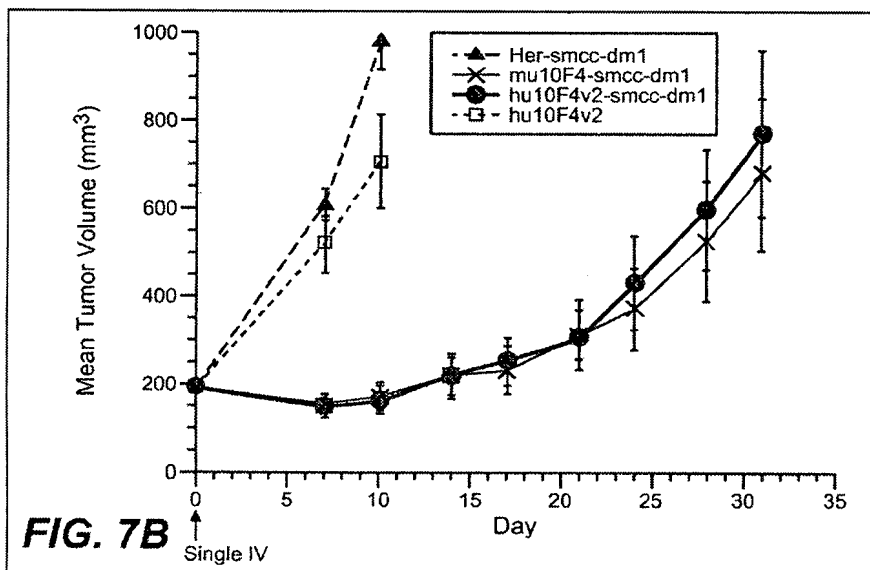
La presente invención propone como problema técnico la necesidad existente en el estado del arte de proveer nuevos agentes con aplicación en trastornos proliferativos de las células B, propósito con el cual se desarrollaron inmunoconjugados de anticuerpos anti-

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, en donde el anticuerpo se encuentra plenamente caracterizado por sus 6 regiones hipervariables HVRs. Así, el inmunoconjugado de la presente invención se caracteriza por la generación de un efecto de reducción tumoral *in vivo* superior, que no podría haber sido esperado por parte del normalmente versado en la materia, en comparación con los anticuerpos e inmunoconjugados conocidos por el arte previo, lo cual en definitiva se constituye como un efecto técnico inesperado.

Así las cosas, el pliego reivindicatorio revela específicamente un inmunoconjugado del anticuerpo monoclonal hu10F4v2/v3, el cual corresponde a la variante humanizada del anticuerpo 10F4 que se caracteriza por presentar la sustitución N28V en su estructura, modificación que le confiere una mayor efectividad en la reducción del volumen tumoral *in vivo*. 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 7B es un gráfico de la reducción de volumen del tumor *in vivo* en un modelo xenotransplantado en donde se comparó la eficacia de los anticuerpos mu10F4-smcc-DM1 y hu10F4v2-smcc-DM1 con el anticuerpo de control y el mu10F4 no conjugado.



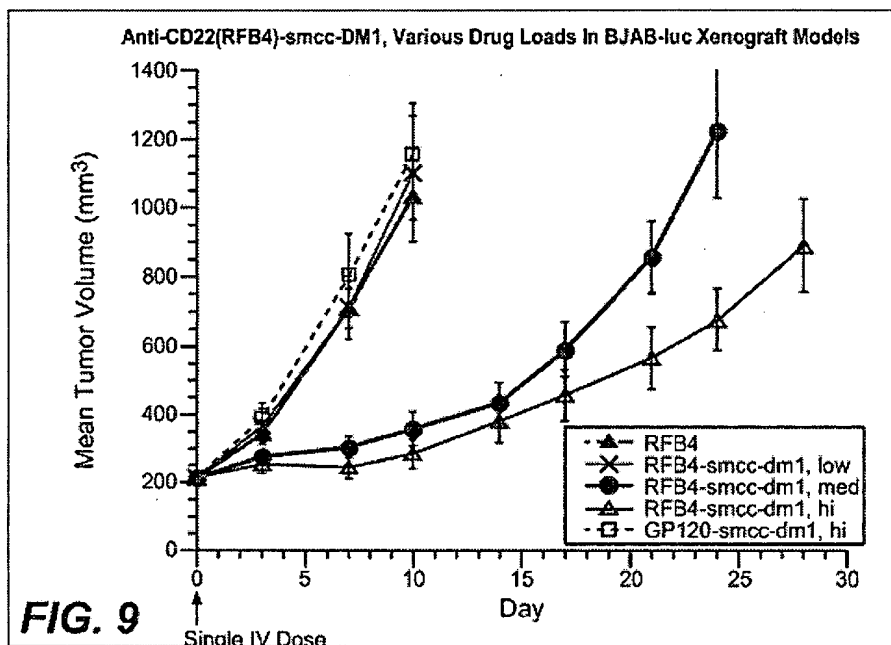
Así las cosas, las figuras en mención corresponden a la demostración de la marcada eficacia del inmunoconjugado 10F4-DM1 en la generación de un bajo crecimiento tumoral *in vivo*, en donde se resalta la capacidad con la que cuentan los conjugados hu10F5v2-smcc-dm1 y mu10F4-smcc-dm1 para retrasar el crecimiento 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 hu10F4v2/v3 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 9 y presentar una comparación de los mismos respecto a los resultados de la figura 7B.

Al respecto, consideramos pertinente aclarar que contrario a lo establecido por el examinador, los estudios de eficacia *in vivo* incluidos como parte del ejemplo 9 de la descripción corresponden a estudios realizados en modelos xenotransplantados BJAB-luc, en los cuales se aplicó una única dosis de cada inmunoconjugado ensayado, en donde dichos inmunoconjugados comparten la misma fracción de fármaco DM1 y se encuentran en el mismo formato anticuerpo-smcc-DM1, lo cual hace plenamente comparables los resultados obtenidos y consignados por las figuras 7B y 9, las cuales resumen los resultados obtenidos de la aplicación de los inmunoconjugados hu10F4v2/v3 y RFB4 a una dosis de 5 mg/kg de anticuerpo, respectivamente.

Así, tal como lo enseña la tabla 5 de la descripción, la dosis de fármaco aplicada como parte del inmunoconjugado hu10F4v2/v3 equivale a 200 µg/m², mientras que la tabla 9 establece que la dosis de fármaco aplicada como parte del inmunoconjugado RFB4 corresponde a 497 µg/m². Lo anterior implica que mientras el inmunoconjugado hu10F4v2/v3 presenta una proporción de fármaco equivalente a 3.0, el inmunoconjugado RFB4 presenta una proporción de fármaco de 6.75 (RFB4 alto).

La figura 9 resume el comportamiento en términos de reducción del volumen tumoral derivado de la aplicación del inmunoconjugado RFB4.

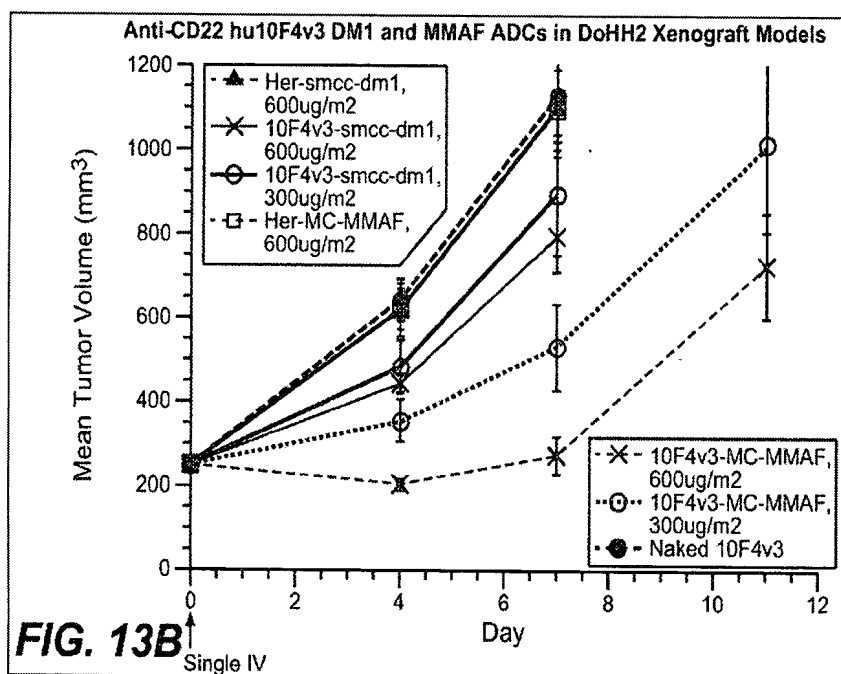
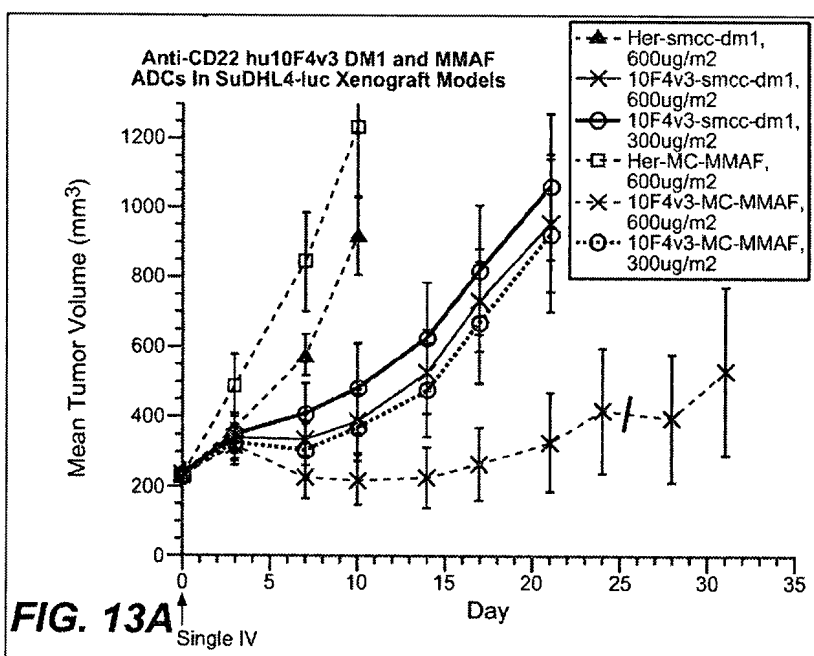


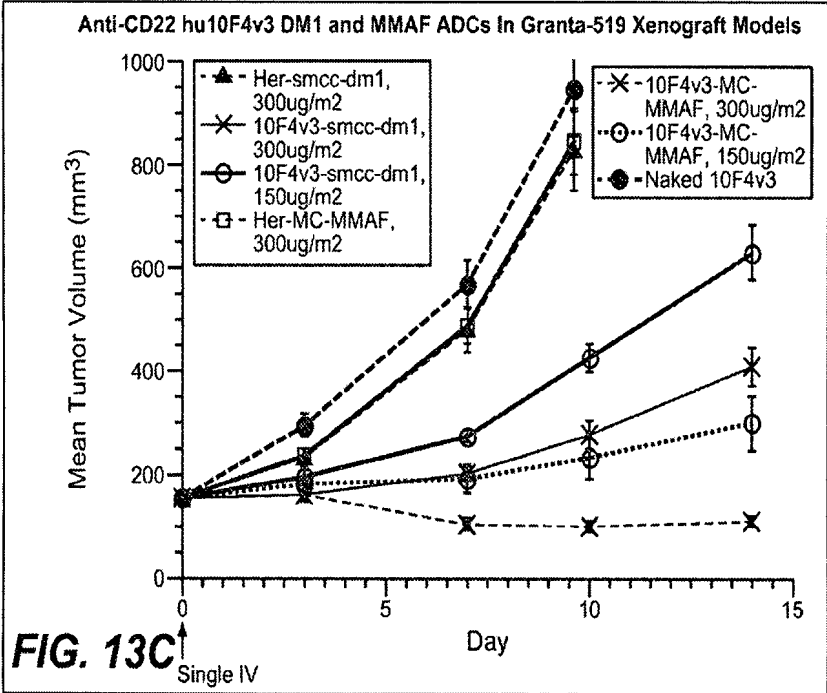
De esta manera, la figura 9 permite observar que el volumen tumoral inicial corresponde a 200 mm³ y al completarse el día 28 del ensayo el volumen tumoral final del modelo al que se administró una mayor proporción de fármaco como parte del inmunoconjugado RFB4 corresponde aproximadamente a 800 mm³. Ahora bien, al observarse el volumen final tumoral en la figura 7B incluida anteriormente, el señor Examinador puede notar que el modelo al cual se le aplicó el inmunoconjugado hu10F4v2/v3 con una proporción de fármaco de 200 µg/m² fue de 800 mm³ tras 31 días de ensayo.

Así, en conclusión, el señor Examinador puede notar que se obtuvieron resultados similares en el incremento del volumen tumoral *in vivo* con la aplicación del inmunoconjugado hu10F4v2/v3 de la presente invención a una dosis de fármaco que es equivalente a menos de la mitad de la dosis de fármaco aplicada como parte del inmunoconjugado RFB4, es decir, para conseguir una efectividad similar a la obtenida con el inmunoconjugado de la presente invención (200 µg/m²) se requiere de la aplicación de una proporción de fármaco superior al doble (497 µg/m²) como parte del inmunoconjugado RFB4.

Por tanto, el inmunoconjugado hu10F4v2/v3 revelado por la presente invención presenta una eficacia *in vivo* en el control del crecimiento tumoral muy superior a la eficacia conseguida por los anticuerpos conocidos por el arte previo, lo cual en definitiva corresponde a un efecto técnico sorprendente, no esperado a partir de las enseñanzas del arte previo.

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 del anticuerpo hu10F4v2/v3 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.

Así, las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio llevan a que se revele el inmunoconjugado de un anticuerpo anti-CD22 específico que particularmente corresponde al anticuerpo hu10F4.v2/v3, que presenta las siguientes características,

Cambios de aminoácidos en HVR-L1 Figura 2B	HVR-L1 SEQ ID NO:	Afinidad de unión (nM)
N28V, N30	10	7.3

En donde, dicho inmunoconjugado se encuentra definido en términos de las secuencias de las seis regiones hipervariables y se le atribuyen los efectos técnicos previamente expuestos, que en definitiva se constituyen como una contribución al estado del arte.

Ahora bien, 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 del inmunoconjugado de la invención para el tratamiento del cáncer, especificando que 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 del inmunoconjugado revelado por la presente invención, al considerar que éste último soluciona 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, no existe una motivación para el normalmente versado en la materia para generar el inmunoconjugado específico acá reivindicado, y mucho menos una sugerencia relacionada con la efectividad superior *in vivo* del mismo frente a los inmunoconjugados de anticuerpos anti-CD22 conocidos en el arte previo, 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 cosas, nos permitimos expresar nuestro absoluto desacuerdo frente a la afirmación del 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 examinador quiere hacerlo notar, pues como se mencionó previamente el objeto de la presente invención incluye la generación de un **inmunoconjugado** con una actividad farmacológica claramente definida que se encuentra caracterizado 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 eficacia de los mismos. Es así como el inmunoconjugado reivindicado cumple con tales requisitos, y por tanto se constituye como un agente con propiedades que no son enseñadas ni sugeridas en el arte previo.

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 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 un inmunoconjugado del anticuerpo anti-CD22 hu10F4.v2/v3 que presenta propiedades técnicas altamente eficaces y superiores demostradas in vivo, que en definitiva no estaban concebidas en las referencias citadas por su Despacho, y por tanto debe considerarse como un efecto técnico inesperado que respalda el nivel inventivo de la presente invención.

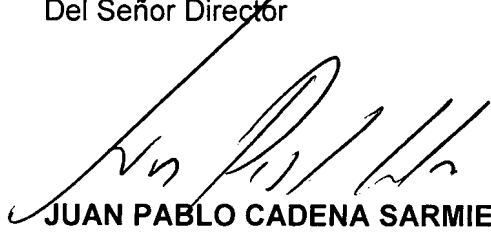
PETICIÓN

Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho **REVOCAR** la decisión tomada mediante la Resolución No. 1611 del 28 de Enero de 2013 y tendiente a obtener la concesión del Privilegio de Patente de conformidad con los artículos 14 y 48 de la Decisión 486 de la comunidad Andina.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaria General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi Oficina de Abogado, situada en la Calle 70A No. 4-41 de esta ciudad de Bogotá.

Del Señor Director



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

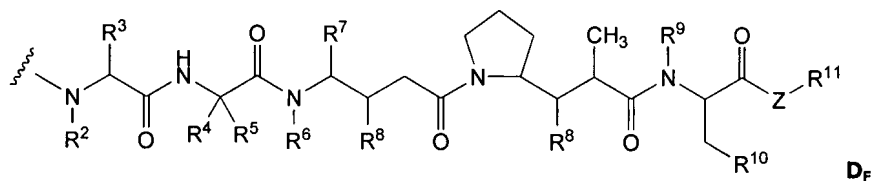
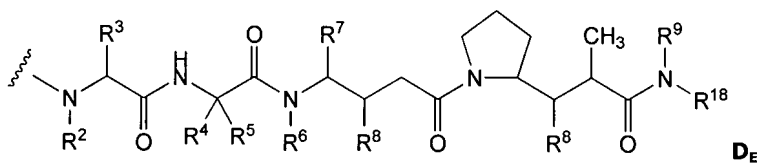
REIVINDICACIONES

1. Un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo monoclonal que se une a CD22, covalentemente ligado a un agente citotóxico, en donde el anticuerpo comprende (a) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID No: 10, y (b) las 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 la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14.
2. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende además al menos una estructura seleccionada entre una estructura de consenso VH del subgrupo III y una estructura de consenso VL del subgrupo I.
3. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende:
 - (i) un dominio variable de 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
 - (ii) un dominio variable de cadena ligera que presenta al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18;o en donde el anticuerpo comprende:
 - (iii) un dominio variable de cadena pesada que comprende una, dos, tres o cuatro secuencias de aminoácidos de estructura seleccionadas de SEQ ID NOs: 1, 3, 5, y 7; o
 - (iv) un dominio variable de cadena ligera que comprende una, dos, tres o cuatro secuencias de aminoácidos de estructura seleccionadas de SEQ ID NOs: 8, 11, 13 y 15;o en donde el anticuerpo comprende:
 - (v) una cadena pesada que presenta al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88, y/o
 - (vi) una cadena ligera que presenta al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87.

4. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el CD22 es un CD22 mamífero.
5. El immunoconjugado de la reivindicación 4 en donde el CD22 es un CD22 humano.
6. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 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.
7. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo seleccionado entre el fragmento Fab, Fab' - SH, Fv, scFv o (Fab')₂.
8. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el agente citotóxico se selecciona de una toxina, un agente quimioterapéutico, una fracción de fármaco, un antibiótico, un isótopo radioactivo, y una enzima nucleolítica.
9. El immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el immunoconjugado presenta la fórmula Ab-(L-D)_p, en donde:
 - (a) Ab es el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7;
 - (b) L es un enlazador; y
 - (c) D es una fracción de fármaco.
10. El immunoconjugado de la reivindicación 9, en donde
 - (i) L se selecciona a partir de 6-maleimidocaproilo (MC), maleimidopropanoilo (MP), valina-citulina (val-cit o vc), alanina-fenilalanina (ala-phe), p-aminobenciloxycarbonilo (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);
 - (ii) el enlazador está unido al anticuerpo a través de un grupo tiol en el anticuerpo;
 - (iii) el enlazador es escindible mediante una proteasa;
 - (iv) el enlazador comprende un dipéptido valina-citulina (val-cit o vc);
 - (v) el enlazador comprende una unidad p-aminobencil, la cual es opcionalmente p-aminobenciloxycarbonilo (PAB);

- (vi) el enlazador comprende un 6-maleidocaproilo (MC); o
- (vii) el enlazador comprende un 6-maleidocaproilo (MC), un dipeptido valina-citrulina (val-cit) y un p-aminobenciloxycarbonilo (PAB).

11. El immunoconjugado de la reivindicación 9, en donde D se selecciona a partir de una auristatina y una dolastatina.
12. El immunoconjugado de la reivindicación 11, en donde D es una fracción de fármaco de la fórmula D_E o D_F:



en 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.

13. El immunoconjugado de la reivindicación 12, en donde el fármaco se selecciona entre MMAE y MMAF.
14. El immunoconjugado de la reivindicación 9, en donde el immunoconjugado tiene la fórmula

Ab-(L-MMAE)_p,

donde L es un enlazador y p oscila entre 2 y 5;

o tiene la formula

Ab-(L-MMAF)_p,

donde L es un enlazador y p oscila entre 2 y 5.

15. El immunoconjugado de la reivindicación 14, en donde L comprende val-cit (vc), MC, PAB, MC-PAB o MC-vc-PAB.
16. El immunoconjugado de la reivindicación 9 o 15, en donde L es MC-vc-PAB; y D es MMAE o MMAF.
17. El immunoconjugado de la reivindicación 9, en donde D es un maitansinoide.
18. El immunoconjugado de la reivindicación 17, en donde D se selecciona a partir de DM1, DM3 y DM4.
19. El immunoconjugado de la reivindicación 18, en donde:
 - (i) 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);
 - (ii) el enlazador está unido al anticuerpo a través de un grupo tiol en el anticuerpo;
 - (iii) el enlazador comprende un SPP;
 - (iv) el enlazador comprende SMCC; o
 - (v) p es de 2-4 o de 3-4.
20. Una composición farmacéutica que contiene el immunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.