

Respuesta a Requerimientos

1	Datos del Solicitante / Titular			
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com	
Dirección:	patents@olartemoure.com	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.	
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT		
Número:		79782747-		
2	Dato de la Creación			
Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
ANTICUERPOS ESPECÍFICOS PARA TROP-2 Y SUS USOS	000000		15199150	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
3	Texto de la Comunicación	RESPUESTA AL OFICIO No. 11461, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 039 DE FECHA 29 DE SEPTIEMBRE DE 2015 (PRIMER EXAMEN DE FONDO) P2014/000065A		
4	Anexos			
☒ Anexos				

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 15-199.150

Solicitud de Patente de Invención titulada: “NUEVOS CONJUGADOS DE ANTICUERPOS ANTI-TROP-2”

Solicitante: RINAT NEUROSCIENCE CORP.

Nuestra Ref.: P2014/000065A

RESPUESTA AL OFICIO No. 11461, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No.
039 DE FECHA 29 DE SEPTIEMBRE DE 2015
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra
Erika Jhiset Suárez
Liliana Galindo
Wilson J. Espíndola
Juan Carlos Suárez
José Alejandro Vela
John F. Ramírez
Salvatore Marcenaro
Elsa B. González
Francisco J. Tenjo
Jorge A. Calderón

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera
Juliana A. Campuzano
Viviana A. Salamanca
Daniel R. Durango
Andrés Felipe López

Barranquilla
Gina De Echeona
José J. Dangond

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo de prorroga legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 25 de agosto de 2015 presentado en el momento de radicar la solicitud divisional.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se elimina la Reivindicación de 2;
- la Reivindicación 1 se limita de tal manera que especifica el agente citotóxico el cual es MMAD (Monometil Auristatin D) o 0101 (2-metilalanil-*N*-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-metoxi-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-{[(1*S*)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il}-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-*N*-metil-L-valinamida) la cual encuentro soporte en la página 111 del Capítulo Descriptivo y en la antigua Reivindicación 2;

- el resto de las Reivindicaciones se reenumeran de acuerdo a las modificaciones.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora considera que el título no es adecuado, ya que hace referencia a los usos de los anticuerpos lo cual corresponde a materia no patentable, por lo cual sugiere eliminar esta mención. Del mismo modo la Examinadora argumenta que ya que la presente solicitud corresponde a una solicitud divisional, no puede identificarse con el mismo título de la solicitud parental, por lo cual se sugiere modificar el título para especificar más el objeto reclamado en la solicitud.

b- Con el fin de presentar mayor claridad y siguiendo las sugerencias de la Examinadora me permito presentar el título modificado de la presente invención, el cual se lee de la siguiente manera:

“NUEVOS CONJUGADOS DE ANTICUERPOS ANTI-TROP-2”

3. a- i) La Examinadora argumenta que las reivindicaciones no son claras ni concisas, por las siguientes razones:

- la Reivindicación 1 reclama dos objetos ya que se encabeza como: “*conjugado de anticuerpo o fragmento de enlace al antígeno del mismo*”. La Examinadora señala que cada reivindicación debe estar referida a un único objeto, adicionalmente no todas las realizaciones de conjugados reclamados se encuentran sustentadas en los ejemplos divulgados en el Capítulo Descriptivo, por lo cual no se evidencia sustento para conjugados con proteínas terapéuticas o con oligonucleótidos;
- la Reivindicación 1 define al anticuerpo por sus 6CDR's pero dichos CDRs comprenden dentro de su estructura residuos variables de tipo X_1 , X_2 y X_3 que tienen hasta dos posibilidades y por ende en combinación pueden dar lugar a múltiples opciones para cada CDR que los comprende;
- la Reivindicación 3 hace referencia a un conjugado, pero éste se define mediante una formula general. La Examinadora sugiere definir el marcador que contiene glutamina y la secuencia o naturaleza química del ligador de manera que sea posible distinguir el conjugado reivindicado de lo divulgado en el arte previo;

- las Reivindicaciones 4 a 6 no presentan sustento en el Capítulo Descriptivo para todas los marcadores donadores de glutamina definidos a partir de los segmentos a – c, debido a que este no se encuentra establecido por una estructura central químicamente definida y las definiciones de X₁ a X₅, dan lugar a una gran variedad de marcadores, impidiendo la comparación con el arte previo. La Examinadora sugiere restringir la invención de acuerdo con los marcadores que se encuentran soportados en el Capítulo Descriptivo, refiriéndolas por su SEQ ID NO.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

En particular, la nueva Reivindicación 1 reclama un conjugado de un anticuerpo aislado, o un fragmento de enlace de antígeno del mismo, que se enlaza de manera específica a la superficie celular del trofoblasto-2 (Trop-2), en donde el anticuerpo comprende:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) complementaria que determina regiones que comprenden (i) una región de determinación complementaria VH (CDR1) que comprende la secuencia SYGVH (SEQ ID NO: 30), GGSISSY (SEQ ID NO: 36), o GGSISSYGVH (SEQ ID NO: 37); (ii) una CDR2 VH que comprende la secuencia VIWTX₁GX₂TDYNSALMX₃ en donde X₁ es G o S; X₂ es S o V; X₃ es S o G (SEQ ID NO: 49), o WTX₁GX₂ en donde X₁ es G o S; X₂ es S o V (SEQ ID NO: 50); y (iii) una CDR3 VH que comprende la secuencia DYDRYTX₁DY en donde X₁ es E o M (SEQ ID NO: 82); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprenden (i) una CDR1 VL que comprende la secuencia RASKSVSTSX₁YSYMH, donde X₁ es G, L o N (SEQ ID NO: 63); (ii) una CDR2 VL que comprende la secuencia LASNLES (SEQ ID NO: 55); y (iii) una CDR3 VL que comprende la secuencia QHSRELPYT (SEQ ID NO: 56), el anticuerpo o el fragmento de enlace de antígeno es conjugado a un agente **citotóxico, donde el agente citotóxico es MMAD (Monometil Auristatin D) o 0101 (2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il}-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamida).**

ii) Adicionalmente, me permito señalar que la Reivindicación 1 es completamente clara y no define dos objetos como lo señala la Examinadora. La frase “conjugado de anticuerpo o fragmento de enlace al antígeno del mismo” no hace referencia a dos invenciones, simplemente hace referencia a un anticuerpo completo o a una modalidad que es la región de unión, que comprende los mismos CDRs que están reclamados en la

Reivindicación 1, por lo tanto considero que es claro que el objeto de la invención es uno solo, y considero superada la objeción de la Examinadora.

iii) Ahora bien, considero que en el presente caso, la definición de las CDR en la Reivindicación 1, así como las etiquetas que contiene glutamina no son amplias y que tales variaciones son parte del concepto inventivo desarrollado por el inventor, del mismo modo me permito señalar el hecho de que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Por lo tanto las modificaciones que presenta el conjugado de un anticuerpo aislado, o un fragmento de enlace de antígeno del mismo de la presente invención se encuentra completamente definida en la Reivindicación 1 la cual incluye todas las características esenciales del conjugado de un anticuerpo aislado, o un fragmento de enlace de antígeno del mismo presentando su región de cadena variable pesada y ligera así como las secuencias de los CDRs que lo comprenden.

iv) Por otra parte, y en relación con la amplitud excesiva del agente al que se conjuga el anticuerpo, señalo una vez más las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se definió que el agente citotóxico conjugado con el anticuerpo proporciona una actividad en particular, el cual ha sido limitado a un agente citotóxico MMAD o 0101. Por lo tanto corresponde a una generalización razonable de la materia reclamada.

Finalmente, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- La Examinadora señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de la patente WO2008/144891 (D1).

La Examinadora argumenta que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1 ya que divulga, un anticuerpo monoclonal aislado o CDMAB, el cual se une específicamente a TROP-2 (D1, pág. 78) donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de las regiones determinantes de complementariedad SEQ ID NO: 1, 2 y 3 y una región variable de cadena liviana que comprende las secuencias de aminoácido para la regiones determinantes de complementariedad SEQ ID NO 4, 5 y 6 (D1, pág.

79). D1, también enseña que el CDMAB puede estar modificado por ejemplo a través de modificaciones de aminoácidos en la molécula para producir moléculas derivadas (D1, pág. 44), las moléculas derivadas retienen las propiedades funcionales dado que la molécula tiene tales sustituciones que le permitirán la unión al antígeno, las sustituciones de aminoácido incluyen sustituciones conocidas como “conservativas” (D1, pág. 44).

Por otra parte D1 divulga como el anticuerpo CDMAB puede estar en forma de conjugado con toxinas, motivos citotóxicos, enzimas, citoquinas, interferones, motivos reporteros o células hematógenas, para formar un anticuerpo conjugado (D1, pág. 35). La Examinadora considera que la diferencia entre la presente invención y el anticuerpo divulgado en D1, es que la presente solicitud hace referencia a unas regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (VH) (CDR1) que comprenden las secuencias reclamadas en la Reivindicación 1.

El efecto técnico asociado a un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo o fragmento del anticuerpo que contiene dichas secuencias de CDRs, es la unión específica a Trop-2, la inhibición del crecimiento de tumores xenoinjertos *in vivo* en ratones, la inducción de la actividad citotóxica dependiente de anticuerpos (ADCC) en células A431 y la regresión tumoral en modelos de xenoinjertos BxPC3 (Pág. 146-155 Ej. 9-16 Capítulo Descriptivo). Por lo tanto, el problema técnico se puede formular “cómo modificar los inmunoconjugados conocidos en el documento D1 para obtener inmunoconjugados alternativos”. Sin embargo, un conjugado que comprende un anticuerpo monoclonal aislado (Pág. 1, Resumen) o CDMAB, el cual se une específicamente a TROP-2 (Pág. 78, Rev.49) ya ha sido divulgado previamente en D1. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia interesada en obtener un inmunoconjugado como el de D1, emplearía el procedimiento para la obtención de anticuerpos e inmunoconjugados anti-TROP-2, allí divulgado para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En primer lugar, me permito mencionar que los inmunoconjugados de D1 consisten en restos citotóxicos, enzimas, compuestos radiactivos, citoquinas, interferones, restos de destino o reporteros y células hematógenas. D1 describe inmunoconjugados, los cuales se mencionan brevemente en las páginas 36 de la línea 30 a la página 37, línea 4, en el que el conjugado puede comprender agentes radiactivos tales como ^{131}I o ^{211}At ; una enzima que activa un profármaco; una citoquina tal como interleucina-2, interleucina-4 o TNF- α ; y biotina y avidina, como segundos miembros del conjugado. Además, las CDRs y regiones variables de cadena pesada de los anticuerpos en D1 son estructuralmente diferentes a los del conjugado de la presente invención.

Por lo tanto, no hay ninguna sugerencia en D1 que lleve a la persona medianamente versada en la materia a i) producir los anticuerpos específicos tal como se caracteriza en la Reivindicación 1 y, ii) a continuación, conjugado con un agente citotóxico, tal como MMAD o 0101.

En este sentido, no estoy de acuerdo con la conclusión de la Examinadora que señala:

“En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia interesada en obtener un inmunokonjugado como el del documento D1, emplearía el procedimiento para la obtención de anticuerpos e inmunokonjugados anti-TROP-2, allí divulgado para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.”

ya que la presente invención no se encuentra dirigida a un procedimiento de obtención de anticuerpos, y D1 no sugiere estructuralmente los anticuerpos aquí reclamados, es decir no es correcto a través de un simple procedimiento de obtención de anticuerpos afectar el nivel inventivo de unos anticuerpos completamente definidos a través de su estructura.

			A431(Trop-2+++)		BxPC3(Trop-2++)		CAPAN-2(Trop-2+/++)		Colo205 (Trop-2+)		SW620 (Trop-2-)	
			Ab-IC50 ug/mL	Ab-IC50 (nM)	Ab-IC50 ug/mL	Ab-IC50 (nM)	Ab-IC50 ug/mL	Ab-IC50 (nM)	Ab-IC50 (ug/mL)	Ab-IC50 (nM)	Ab-IC50 ug/mL	Ab-IC50 (nM)
Nombre	conjugado	Carga										
6G11-TG1-vcMMA D	AcLys-vcMMA D	1.86	0.030	0.197					0.379	2.525		
7E6-TG1-vcMMA D	AcLys-vcMMA D	1.87	0.016	0.109	0.027	0.179	2.320	15.467	0.152	1.011	14.180	94.533
h7E6-WT-TG1-vcMMA D	AcLys-vcMMA D	1.79	0.022	0.144	0.025	0.169	1.956	13.040	0.445	2.969	10.330	68.867
h7E6-L-TG1-vcMMA D	AcLys-vcMMA D	1.85	0.020	0.132	0.035	0.232	2.027	13.513	0.082	0.549	8.535	56.900
h7E6-N-TG1-vcMMA D	AcLys-vcMMA D	1.87	0.024	0.163			2.021	13.473	0.100	0.668	11.150	74.333
h7E6-SVG-TG1-vcMMA D	AcLys-vcMMA D	1.88	0.016	0.105	0.031	0.206	1.659	11.060	0.118	0.787	10.680	71.200

Cuadro 12

ii) Del mismo modo me permito llamar la atención de la Examinadora respecto a los resultados biológicos mostrados en los Ejemplos 9 y 11, los cuales muestran que los conjugados ejercen una potente actividad de la muerte celular en trop-2 que expresa.

Nombre de célula	Tipo de célula	Expresión de Trop-2	h7E6SVG-TG6-vc0101 Ab IC50 (nM)	h7E6SVG-G-N297Q/K222R-PEG6M MAD Ab IC50 (nM)	h7E6SVG-LCQ03/K22R-vc0101 Ab IC50 (nM)	h7E6SVG-LCQ04/K222R-vc0101 Ab IC50 (nM)	NNC-TG6-vc0101 Ab IC50 (nM)	NNC-N297Q/K22R-PEG6MM AD Ab IC50 (nM)
A431	Carcinoma epidermoide	+++	0.12	0.07	0.03			>267
BxPC3	Adenocarcinoma de páncreas	++	0.32	0.03	0.13	0.11		
NCI-H292	Carcinoma pulmonar mucopidermoide	++	0.63	0.03		1.84		
Calu-3	Adenocarcinoma pulmonar	++	0.53	0.50		1.51		
NCI-H1650	Carcinoma pulmonar-broncoalveolar	++	1.92	0.38			>267	>267
OVCAR3	Adenocarcinoma de ovarios	+++	0.56	0.98			168.5	>267
MDA-MB-468	Adenocarcinoma Mamario	++	0.77	0.19			>267	>267
SKBR3	Adenocarcinoma Mamario	+/++	0.42	0.08			200.5	>267
Colo205	Adenocarcinoma colorectal	+	32.89	21.15	174.50			
SW620	Adenocarcinoma colorectal	-	156.20	>267	>267	>267	>267	>267

Cuadro 13

Adicionalmente, los Ejemplos 10 y 12 a 17 demuestran los efectos de los conjugados Auristitan sobre la regresión tumoral a largo plazo y la citotoxicidad en varios modelos de xenoinjerto y PDX. Una vez más, la elección de un agente citotóxico en particular y la estructura del anticuerpo particular es completamente impredecible a partir de la técnica anterior citada.

Teniendo en cuenta que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve a la persona medianamente versada en la materia a combinar las enseñanzas de dichos documentos¹, y que las invenciones en el campo de la química [biotecnología] tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**², se puede

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).
² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

concluir que como se demostró a lo largo del presente memorial, NO existen tales sugerencias en D1, que lleven inequívocamente a los conjugados de la presente invención. Por lo tanto, me permito señalar que en el estado de la técnica citado en su conjunto **no hay** documento alguno que enseñe o sugiera desarrollar los conjugados de la invención sin realizar una actividad inventiva.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo de la presente invención suministrada anteriormente, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los conjugados aquí reclamados, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente, solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un conjugado de un anticuerpo aislado, o un fragmento de enlace de antígeno del mismo, que se enlaza de manera específica a la superficie celular del trofoblasto-2 (Trop-2), en donde el anticuerpo comprende

(a) una región variable de cadena pesada (VH) complementaria que determina regiones que comprenden (i) una región de determinación complementaria VH (CDR1) que comprende la secuencia SYGVH (SEQ ID NO: 30), GGSISSY (SEQ ID NO: 36), o GGSISSYGVH (SEQ ID NO: 37); (ii) una CDR2 VH que comprende la secuencia VIW₁TX₁GX₂TDYNSALMX₃ en donde X₁ es G o S; X₂ es S o V; X₃ es S o G (SEQ ID NO: 49), o WTX₁GX₂ en donde X₁ es G o S; X₂ es S o V (SEQ ID NO: 50); y (iii) una CDR3 VH que comprende la secuencia DYDRYTX₁DY en donde X₁ es E o M (SEQ ID NO: 82); y

(b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprenden (i) una CDR1 VL que comprende la secuencia RASKSVSTX₁YSYMH, donde X₁ es G, L o N (SEQ ID NO: 63); (ii) una CDR2 VL que comprende la secuencia LASNLES (SEQ ID NO: 55); y (iii) una CDR3 VL que comprende la secuencia QHSRELPYT (SEQ ID NO: 56), el anticuerpo o el fragmento de enlace de antígeno es conjugado a un agente citotóxico, en donde el agente citotóxico es MMAD (Monometil Auristatin D) o 0101 (2-metilalanil-N-[(3R,4S,5S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-metoxi-2-metil-3-oxo-3-[(1S)-2-fenil-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]amino}propil]pirrolidin-1-il]-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-N-metil-L-valinamida).

2. El conjugado de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado por que el conjugado comprende la fórmula: anticuerpo-(marcador que contiene glutamina donador de acilo)-(ligador)-(agente citotóxico).

3. El conjugado de conformidad con la Reivindicación 2, caracterizado porque el marcador que contiene glutamina donador de acilo comprende una secuencia de aminoácido GGLLQGG (NO ID SEC: 78), LLQGA (SEQ ID NO: 79), LLQ, o LLQX₁X₂X₃X₄X₅, en donde X₁ es G o P, en donde X₂ es A, G, P, o está ausente, en donde X₃ es A, G, K, P, o está ausente, en donde X₄ es G, K, o está ausente, y en donde X₅ es K o está ausente (SEQ ID NO: 88), y en donde el ligador comprende acetil-lisina-valinacitrulina-p-aminobenciloxycarbonilo o amino-PEG6-propionilo.

4. El conjugado de conformidad con la Reivindicación 3, caracterizado porque el conjugado es seleccionado a partir del grupo que comprende 1) anticuerpo-LLQGA (SEQ ID NO: 79)-(acetil-lisina-valina-citrulina-p-aminobenciloxicarbonilo (AcLys-VC-PABC))-0101; 2) anticuerpo-LLQGA (SEQ ID NO: 79)-(AcLys-VC-PABC)-MMAD; 3) anticuerpo-LLQX₁X₂X₃X₄X₅ (SEQ ID NO: 88)-(AcLys-VC-PABC)-0101; 4) anticuerpo-LLQX₁X₂X₃X₄X₅ (SEQ ID NO: 88)-(AcLys-VC-PABC)-MMAD; 5) anticuerpo-GGLLQGG (SEQ ID NO: 78)-(AcLys-VC-PABC)-0101; y 6) anticuerpo-GGLLQGG (SEQ ID NO: 78)-(AcLys-VC-PABC)-MMAD y en donde el aminoácido lisina en el extremo C de la cadena pesada del anticuerpo puede ser eliminado.

5. El conjugado de conformidad con la Reivindicación 4, caracterizado porque el conjugado 1) anticuerpo-GGLLQGG (SEQ ID NO: 78)-(AcLys-VC-PABC)-0101; 2) anticuerpo-GGLLQGG (SEQ ID NO: 78)-(AcLys-VC-PABC)-MMAD; 3) anticuerpo-LLQX₁X₂X₃X₄X₅ (SEQ ID NO: 88)-(AcLys-VC-PABC)-0101; 4) anticuerpo-LLQX₁X₂X₃X₄X₅ (SEQ ID NO: 88)-(AcLys-VC-PABC)-MMAD; 5) anticuerpo-LLQGA (SEQ ID NO: 79)-(AcLys-VC-PABC)-0101; o 6) anticuerpo-LLQGA (SEQ ID NO: 79)-AcLys-VC-PABC-MMAD comprende una sustitución aminoácido a partir de lisina a arginina en la posición 222.

6. El conjugado de conformidad con la Reivindicación 2, caracterizado porque el conjugado comprende sustituciones aminoácido en la posición N297Q y K222R del anticuerpo, un ligador que comprende amino-PEG6-propionilo, y un agente citotóxico que comprende MMAD.

7. El conjugado de conformidad con la Reivindicación 2, donde el conjugado es un anticuerpo-LLQCA (SEQ ID NO: 79)-(AcLys-VC-PABC)-0101, donde el conjugado comprende sustituciones aminoácido a partir de lisina a arginina en la posición 222 del anticuerpo, y donde el aminoácido lisina en el extremo C de la cadena pesada del anticuerpo es eliminado.

8. Un conjugado anticuerpo-fármaco el cual se enlaza de manera específica a la superficie celular del trofoblasto-2 (Trop-2), en donde el conjugado es un anticuerpo-LLQGA (SEQ ID NO: 79)-(AcLys-VC-PABC)-0101, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprenden (i) una región de determinación complementaria VH (CDR1) que comprende la secuencia SYGVH (SEQ ID NO: 30), GGSISY (SEQ ID NO: 36), o GGSISYGVH (SEQ ID NO: 37); (ii) una CDR2 VH que comprende la secuencia VIWTSGVTDYNSALMG (SEQ ID NO: 38), o WTSGV (SEQ ID NO: 39); y iii) una CDR3 VH que comprende la secuencia DYDRYTMDY (SEQ ID NO:

35); y una región variable de cadena ligera (VL) que comprenden (i) una CDR1 VL que comprende la secuencia RASKSVSTSGYSYMH (SEQ ID NO: 54); (ii) una CDR2 VL que comprende la secuencia LASNLES (SEQ ID NO: 55); y (iii) una CDR3 VL que comprende la secuencia QHSRELPYT (SEQ ID NO: 56), donde el conjugado comprende sustituciones aminoácido a partir de lisina a arginina en la posición 222 del anticuerpo, y donde el aminoácido lisina en el extremo C de la cadena pesada del anticuerpo es eliminado.
