

REIVINDICACIONES

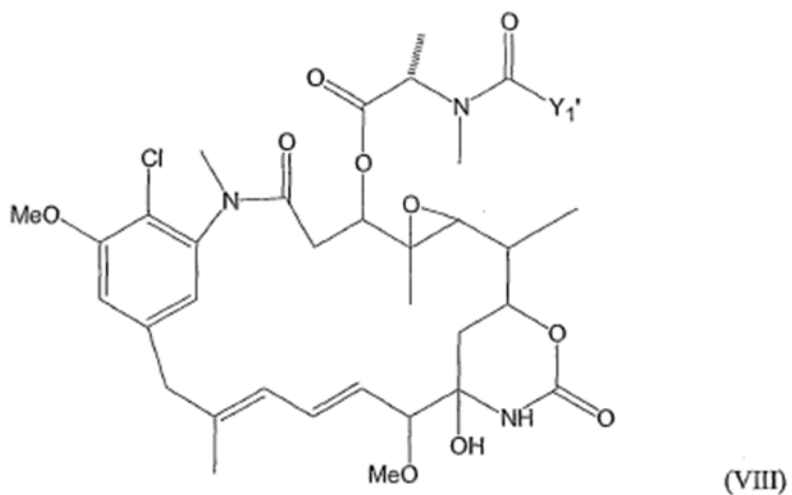
1. Un anticuerpo humanizado o fragmento de enlace a epítipo del mismo que se une a glucótopo CA6, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de enlace a epítipo
5 comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, caracterizado porque la región variable de cadena pesada comprende tres regiones secuenciales determinantes de complementariedad que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 1, 21, y 3, respectivamente, y caracterizado porque la región variable de cadena
10 ligera comprende tres regiones secuenciales determinantes de complementariedad que tienen secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NOS: 4, 5, y 6, respectivamente.
2. El anticuerpo humanizado o fragmento de enlace a epítipo del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque las tres regiones secuenciales determinantes de complementariedad de la región variable de cadena pesada comprende los aminoácidos 31-35,
15 50-66, y 99-106 de SEQ ID NO: 11, respectivamente, y caracterizado porque las tres regiones secuenciales determinantes de complementariedad de la región variable de cadena ligera comprenden los aminoácidos 24-33, 49-55, y 88-96 de SEQ ID NO: 8.
3. El anticuerpo humanizado o fragmento de enlace a epítipo del mismo, de acuerdo con
20 la reivindicación 2, caracterizado porque la secuencia de la región variable de cadena pesada se establece en la SEQ ID NO: 11 o caracterizado porque la secuencia de la región variable de cadena ligera se establece en la SEQ ID NO: 8.
4. El anticuerpo humanizado o fragmento de enlace a epítipo del mismo, de acuerdo con
25 la reivindicación 3, caracterizado porque la secuencia de la región variable de cadena pesada se establece en la SEQ ID NO: 11 y caracterizado porque la secuencia de la región variable de cadena ligera se establece en la SEQ ID NO: 8.

5. Un conjugado citotóxico que comprende el anticuerpo humanizado o fragmento de enlace a antígeno del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un agente citotóxico.

5

6. El conjugado citotóxico, de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el agente citotóxico es un maitansinoide.

7. El conjugado citotóxico, de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el maitansinoide es un compuesto de formula (VIII):



caracterizado porque:

Y_1' representa

15 $(CR_7R_8)_l(CR_9=CR_{10})_p(C\equiv C)_qA_o(CR_5R_6)_mD_u(CR_{11}=CR_{12})_r(C\equiv C)_sB_t(CR_3R_4)_nCR_1R_2S-$,

caracterizado porque:

A, B, y D, cada uno, independientemente, es cicloalquilo o cicloalqueno que tiene 3-10 átomos de carbono, arilo simple o sustituido, o radical heterocíclico aromático o heterocíclico;

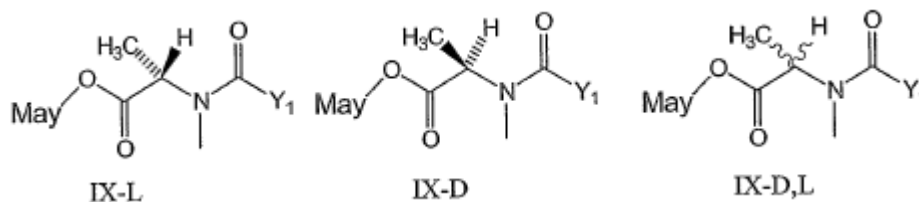
R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁, y R₁₂ cada uno, independientemente, es H, CH₃, C₂H₅, alquilo o alqueno lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo o alqueno ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocíclico; y

l, m, n, o, p, q, r, s, t, y u cada uno, independientemente, es 0 o un entero de 1 a 5, siempre que al menos dos de l, m, n, o, p, q, r, s, t, y u sean cero en ningún momento.

8. El conjugado citotóxico de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque R₁ es metilo y R₂ es H.

9. El conjugado citotóxico, de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque R₁ y R₂ son metilo.

10. El conjugado citotóxico, de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el maitansinoide es un compuesto de fórmula (IX-L), (IX-D), o (IX-D,L):



caracterizado porque:

Y_1 representa $(CR_7R_8)_l(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2S-$,

caracterizado porque:

R_1 y R_2 cada uno, independientemente, es CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, radical heterocíclico aromático o heterocíclico, y además R_2 puede ser H;

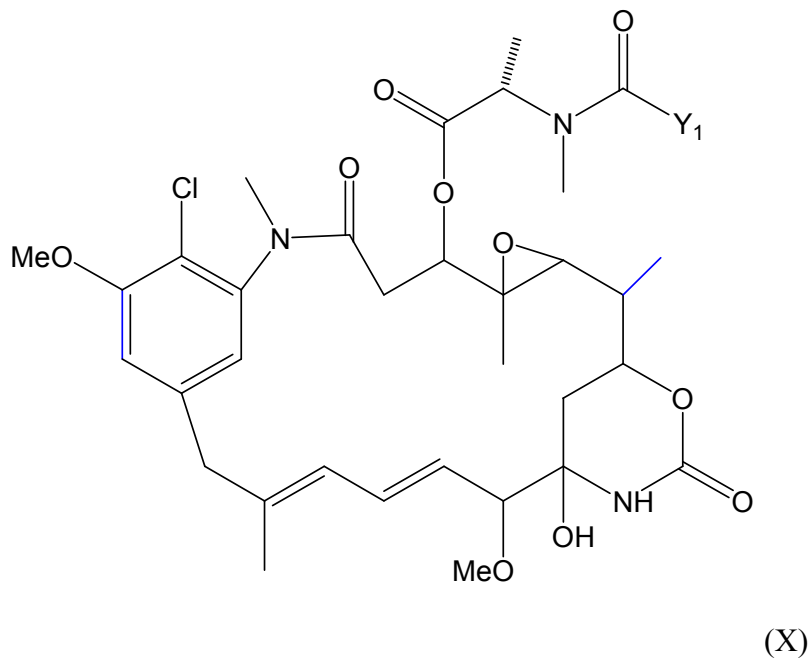
R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 cada uno, independientemente, es H, CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocíclico;

l , m y n cada uno, independientemente, es un entero de 1 a 5, y además n puede ser 0; y

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

11. El conjugado citotóxico, de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque R_1 es metilo y R_2 es H, o R_1 y R_2 son metilo.

12. El conjugado citotóxico, de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el maitansinoide es un compuesto de fórmula (X):



caracterizado porque:

5 Y_1 representa $(CR_7R_8)_l(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2S-$,

caracterizado porque:

R_1 y R_2 cada uno, independientemente, es CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, radical heterocíclico aromático o heterocíclico, y además R_2 puede ser H;

10

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 cada uno, independientemente, es H, CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado

o cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocíclico; y

l, m y n cada uno, independientemente, es un entero de 1 a 5, y además n puede ser 0.

- 5 13. El conjugado citotóxico, de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el maitansinoide es DM1 o DM4.
14. El conjugado citotóxico, de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque el maitansinoide es DM4.
- 10 15. El conjugado citotóxico, de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque 1-10 moléculas DM4 están unidas al anticuerpo o fragmento de enlace a epítopo del mismo.
16. Un polinucleótido que codifica el anticuerpo humanizado o fragmento de enlace a epítopo del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
- 15 17. Un polinucleótido que codifica una cadena ligera o pesada de un anticuerpo o un fragmento de enlace a epítopo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
- 20 18. Un vector que comprende el polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 16 o 17.
19. El vector de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque dicho vector es un vector de expresión que expresa el anticuerpo humanizado o fragmento de enlace a epítopo del mismo.
- 25 20. Un método *in vitro* para detectar el glucótopo CA6 que comprende:

- (a) poner en contacto una muestra con el anticuerpo humanizado o fragmento de enlace a epítipo del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4; y
- (b) detectar el enlace del anticuerpo humanizado o fragmento de enlace a epítipo del mismo al glucótopo CA6 en dicha muestra.

5

21. Un método *in vitro* para inhibir el crecimiento de una célula que expresa el glucótopo CA6, que comprende poner en contacto una célula que expresa el glucótopo CA6 con el conjugado citotóxico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-15.

- 10 22. Una composición terapéutica que comprende el conjugado citotóxico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-15 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15