

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. NC2017/0003005**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“ANTICUERPOS ANTI-MFI2”**

Solicitantes: **ABBVIE STEMCENTRX LLC**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 8628** notificado en julio 16 de 2018 y para el cual se solicitó prórroga, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 51 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- La reivindicación 1 se modificó para mejorar la claridad y para focalizar en aspectos específicos sustentados por ejemplo en la solicitud original página 2, líneas 8-21, y Ejemplo 7
- La reivindicación 2 se modificó para mejorar la claridad
- La reivindicación 5 se modificó para mejorar la claridad y para focalizar en aspectos específicos
- Las reivindicaciones 6, 9 (renumerada como reivindicación 8), 15 (renumerada reivindicación 13), y 16 (renumerada reivindicación 14) se modificaron para mejorar la claridad

- Las reivindicaciones 16 y 17 se agregaron para focalizar en aspectos específicos presentados en las reivindicaciones pendientes 22-24, y están sustentadas en por ejemplo las páginas 44-46 y las Figs. 6A, B, y D
- La reivindicación 18 pendiente se modificó para focalizar en aspectos particulares
- La reivindicación 19 pendiente se modificó para focalizar en aspectos particulares
- La reivindicación reenumerada 20 se agregó para focalizar en aspectos particulares previamente incluidos en la reivindicación 23 y sustentado por ejemplo en la página 33, líneas 28-29
- La reivindicación 20 (reenumerada reivindicación 21) se modificó para mejorar la claridad y para focalizar en aspectos particulares con sustento en por ejemplo la página 2, líneas 8-21 y Ejemplo 7
- La reivindicación pendiente 22 (reenumerada reivindicación 23) se modificó para mejorar la claridad y para focalizar en aspectos particulares
- La reivindicación 24 pendiente se modificó para mejorar la claridad
- Las reivindicaciones reenumeradas 25 y 26 se agregaron para focalizar en aspectos particulares y están sustentadas en por ejemplo en la página 50, líneas 17-18
- Las reivindicaciones pendientes 26 y 27 (reenumeradas como reivindicaciones 28 y 29) se enmendaron para mejorar la claridad
- La reivindicación 31 reenumerada se agregó para definir aspectos particulares y está sustentada por ejemplo en las páginas 44-46; Figs. 6A, B, y D; y en la página 68, líneas 3-12
- La reivindicación 29 pendiente (reenumerada reivindicación 32) se modificó para definir aspectos particulares
- La reivindicación 30 pendiente (reenumerada reivindicación 33) se modificó para mejorar la claridad
- La reivindicación 32 pendiente se canceló sin que esto signifique la renuncia a la misma

- La reivindicación 33 pendiente (reenumerada reivindicación 35) se modificó para definir aspectos particulares y está sustentada por ejemplo en las páginas 69, líneas 11-17
- La reivindicación 36 reenumerada se agregó para focalizar en aspectos particulares y está sustentada por ejemplo en las páginas 44-46; Figs. 6A, B, y D; y página 69, líneas 1-17
- La reivindicación 34 pendiente (reenumerada reivindicación 37) se modificó para focalizar aspectos particulares
- La reivindicación 35 pendiente (reenumerada reivindicación 38) se modificó para focalizar en aspectos particulares y está sustentada en por ejemplo las páginas 75-78
- La reivindicación 38 pendiente (reenumerada reivindicación 40) se modificó para focalizar en aspectos particulares
- La reivindicación 39 pendiente (reenumerada reivindicación 41) se modificó para mejorar la claridad
- La reivindicación 44 reenumerada se agregó para definir aspectos particulares y está sustentada en por ejemplo la página 66, líneas 1-10
- La reivindicación 43 pendiente (reenumerada reivindicación 46) se modificó para focalizar en aspectos particulares
- La reivindicación 48 reenumerada se agregó para definir aspectos particulares y está sustentada en por ejemplo las páginas 69-70
- Las reivindicaciones dependientes a lo largo del pliego de reivindicaciones se enmendaron para adecuarse con las modificaciones antes mencionadas, incluyendo la re numeración de las dependencias.

2. Excepciones a la patentabilidad

De acuerdo con el Examinador, el objeto de las reivindicaciones 35, 36 y 45-47 no es patentable en vista del arte previo porque las reivindicaciones están encabezadas como “kit de partes” pero incluyen “componentes” de tipo etiquetas que se refieren específicamente a indicaciones para el tratamiento del cáncer donde dichas etiquetas o indicaciones no constituyen un elemento del kit de partes y en realidad corresponden a instrucciones para el tratamiento de una afección particular, es decir hacen referencia al método de tratamiento del cáncer que es considerado materia excluida de patentabilidad.

En respuesta, se informa que las reivindicaciones 35, 36, y 45-47 no están dirigidas a materia excluida de patentabilidad. En particular, las reivindicaciones no están dirigidas a métodos de tratamiento, sino que definen aspectos relacionados con las etiquetas o insertos del paquete asociados con los uno o más contenedores reivindicados. Estas reivindicaciones no definen la administración de un agente activo o implican un tratamiento terapéutico *per se*.

3. Claridad

3.1 De acuerdo con el Examinador, las reivindicaciones 1 y 20 no son claras porque se refieren *“a las seis CDRs de unión de las regiones variables de cadena ligera o pesada, cuando la reivindicación en realidad suministra únicamente las secuencias de dichas regiones variables. Se sugiere al solicitante evitar hacer referencia a fragmentos estructurales del anticuerpo o del conjugado que no han sido descriptos por sus secuencias, como lo son los CDRs de unión al antígeno MFL2 y modificar las reivindicaciones para referir únicamente las regiones que se definen estructuralmente de manera similar a como se presenta la reivindicación 5.”*

En respuesta a dicha objeción, se informa que las reivindicaciones como están redactadas son claras para una persona versada en la materia. Efectivamente, la identificación de regiones determinantes de complementariedad es conocida en el estado de la técnica. A modo de ejemplo, la solicitud demuestra varios esquemas de numeración que pueden ser usados para identificar regiones determinantes de complementariedad, incluyendo los esquemas de numeración de Kabat, Chothia, y MacCallum (Ver solicitud, páginas 14-15). En efecto, se pone de presente que la solicitud define citas literarias que demuestran que dicho conocimiento era conocido (ver solicitud páginas 14 y 15) y además, las figuras proveen una demostración adicional de que las definiciones de CDR eran conocidas. Por ejemplo, la Figura 6F define los residuos CDR de Kabat, Chothia, and MacCallum CDR para el anticuerpo SC57.32 (que es la versión murina del anticuerpo humanizado asociado con las SEQ ID NOs 99 y 101 definidas en la reivindicación 1).

En vista de lo anterior, las reivindicaciones son claras y la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3.2 De otro lado, el Examinador afirma que las reivindicaciones 5 y 6 no son concisas *“ya que se refiere al anticuerpo anti-MFI2 definido previamente mediante las mismas características técnicas ya incluidas en la reivindicación independiente por lo que se considera redundante”*. A este respecto, vale la pena resaltar que la Reivindicación 5 define aspectos de la reivindicación 1 con una mayor especificidad. En particular, los

aspectos de la reivindicación 1 se relacionan con las regiones determinantes de complementariedad asociadas con varios clones de anticuerpos. En cambio, la reivindicación 5 define regiones variables de la cadena liviana y regiones variables de la cadena pesada asociados con los clones de anticuerpos. Por lo tanto, las reivindicaciones tienen un alcance diferente y no son redundantes.

Adicionalmente, se aclara que la reivindicación 6 tiene un alcance diferente al alcance de las reivindicaciones 1 o 5. A este respecto, la reivindicación 6 focaliza en aspectos específicos de la reivindicación 5. Esto es, la reivindicación 5 define varias posibles regiones variables de la cadena pesada y regiones variables de la cadena liviana. Por otro lado, la reivindicación 6 está dirigida a solo uno de los aspectos relacionado con la región variable de la cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos como se define en la SEQ ID NO: 99 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos como se define en la SEQ ID NO: 101 de la reivindicación 5. Dada esta diferencia en el alcance, las reivindicaciones no son redundantes y en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3.3 De acuerdo con el Examinador, las reivindicaciones 10, 11, y 13 no son claras porque se *“refieren a modificaciones en residuos de cisteína en la estructura de los anti-MFI2, sin embargo no menciona las posiciones con referencia a las secuencias previamente reivindicadas, por lo que no es posible establecer la estructura exacta de la modalidad reivindicada. Se sugiere al solicitante señalar las posiciones con respecto a las secuencias de referencia donde se encuentran los residuos de cisteína desapareados”*.

3.4 De otro lado, se considera que el requerimiento de mencionar las posiciones específicas corresponde a una limitación indebida en vista del alcance completo de la invención. Efectivamente la descripción de la presente solicitud tal como fue originalmente presentada no restringe dichas cisteínas desapareadas a posiciones de aminoácidos específicos (ver por ejemplo, página 22). Más aun, la solicitud provee una variedad de ubicaciones de aminoácidos ejemplares en los cuales los residuos de cisteína desapareados pueden estar presentes (ver por ejemplo, las páginas 23-23). Por lo tanto, en vista de lo recitado en las reivindicaciones 10, 11, y 13, es clara la materia de invención reivindicada en dichas reivindicaciones para una persona versada en la materia, aun cuando no definan lugares particulares de los aminoácidos para los residuos de cisteína desapareados.

4. Unidad de invención

De acuerdo con el Examinador, la presente solicitud de patente no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a seis grupos inventivos.

En particular, el Examinador separa las reivindicaciones sobre la base de los siguientes conjuntos de SEQ ID NOs:

Grupo I:

- SEQ ID NOs: 99 / 101
- SEQ ID NOs: 99 / 103
- SEQ ID NOs: 89 / 91
- SEQ ID NOs: 45 / 47
- SEQ ID NOs: 53 / 55

Grupo II:

- SEQ ID NOs: 73 / 75
- SEQ ID NOs: 61 / 63
- SEQ ID NOs: 65 / 67

Grupo III:

- SEQ ID NOs: 77 / 79
- SEQ ID NOs: 37 / 39
- SEQ ID NOs: 105 / 107
- SEQ ID NOs: 85 / 87

Grupo IV:

- SEQ ID NOs: 93 / 95
- SEQ ID NOs: 93 / 97

Grupo V:

- SEQ ID NOs: 29 / 31
- SEQ ID NOs: 33 / 35
- SEQ ID NOs: 69 / 71

Grupo VI:

- SEQ ID NOs: 57 / 59
- SEQ ID NOs: 81 / 83
- SEQ ID NOs: 41 / 43
- SEQ ID NOs: 21 / 23
- SEQ ID NOs: 25 / 27

El Examinador alega que los grupos carecen de unidad de invención porque el concepto inventivo común es el *“Anticuerpo de unión al antígeno asociado a melanoma MF12 (también conocido como p97) es conocido y había sido divulgado en*

el siguiente documento: US2013183368 que revela anticuerpos anti-p97, conjugados de anticuerpos anti-p97, composiciones y métodos relacionados (Página 1, Resumen).”

Sin que esto signifique que se aceptan los argumentos que fundamentan el rechazo o los comentarios del examinador respecto de la citada referencia, las reivindicaciones se han modificado para focalizar en aspectos asociados con el Grupo I. De esta manera, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

6. Pago por concepto de un nuevo examen de la presente solicitud

De conformidad con la Resolución 3719 de 2016, el solicitante tiene derecho a que se realicen un máximo de 3 exámenes de patentabilidad (si así lo considera necesario la oficina nacional), siempre y cuando se soliciten y paguen en un periodo no superior a 18 meses, para patentes de invención.

Para el presente caso, se ha realizado el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por cincuenta y un (51) reivindicaciones
- Comprobante de solicitud de segundo examen de patentabilidad

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mg

P4583



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0003005 Recibo: 18-88433 Fecha: 21/11/2018	MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO CC: 39.779.654 Pago PSE No: 235301 CUS: 388035209
--	---

Patente PCT
ANTICUERPOS ANTI-MFI2

Detalle del pago

Id.	Rentistico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína humana MFI2 y que comprende:

(a) tres regiones determinantes de la complementariedad de una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 99 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 101;

(b) tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 45 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 47;

(c) tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 53 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 55;

(d) tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 89 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 91; o

(e) tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 99 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 103.

2. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 1, que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena liviana definida como SEQ ID NO: 99 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada definida como SEQ ID NO: 101.

3. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 1 o 2, el cual es un anticuerpo internalizante.

4. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 2, que comprende:

(a) los residuos 24-34 de la SEQ ID NO: 99 para CDRL1, los residuos 50-56 de la SEQ ID NO: 99 para CDRL2, los residuos 89-97 de la SEQ ID NO: 99 para CDRL3, los residuos 31-35 de la SEQ ID NO: 101 para CDRH1, los residuos 50-65 de la SEQ ID NO: 101 para CDRH2 y los residuos 95-102 de la SEQ ID NO: 101 para CDRH3, en donde los residuos de las CDR están numerados de acuerdo con Kabat;

(b) los residuos 24-34 de la SEQ ID NO: 99 para CDRL1, los residuos 50-56 de la SEQ ID NO: 99 para CDRL2, los residuos 89-97 de la SEQ ID NO: 99 para CDRL3, los residuos 26-32 de la SEQ ID NO: 101 para CDRH1, los residuos 52-56 de la SEQ ID NO: 101 para CDRH2 and los residuos 95-102 de la SEQ ID NO: 101 para CDRH3, en donde los residuos de las CDR están numerados de acuerdo con Chothia; o

(c) los residuos 30-36 de la SEQ ID NO: 99 para CDRL1, los residuos 46-55 de la SEQ ID NO: 99 para CDRL2, los residuos 89-96 de la SEQ ID NO: 99 para CDRL3, los residuos 30-35 de la SEQ ID NO: 101 para CDRH1, los residuos 47-58 de la SEQ ID NO: 101 para CDRH2 and los residuos 93-101 de la SEQ ID NO: 101 para CDRH3, en donde los residuos de las CDR están numerados de acuerdo con MacCallum.

5. El anticuerpo monoclonal de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende:

(a) una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 45 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 47;

(b) una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 53 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 55;

(c) una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 89 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 91;

(d) una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 99 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 101; o

(e) una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 99 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 103.

6. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 5, que comprende una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 99 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 101.

7. El anticuerpo monoclonal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en anticuerpo quimérico, anticuerpo con CDR injertada, y anticuerpo humanizado.

8. El anticuerpo monoclonal de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende dos cadenas livianas y dos cadenas pesadas, en donde cada una de las dos cadenas livianas comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 112 y cada una de las dos cadenas pesadas comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 113.

9. El anticuerpo monoclonal de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el anticuerpo monoclonal comprende dos cadenas livianas, dos cadenas pesadas, y dos residuos de cisteína desapareados.

10. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 9, en donde

(a) las dos cadenas livianas comprenden, cada una, un residuo de cisteína desapareado; o

(b) las dos cadenas pesadas comprenden cada una, un residuo de cisteína desapareado.

11. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 10, en donde las dos cadenas livianas comprenden, cada una, un residuo de cisteína desapareado en la posición C214.

12. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 10, en donde las dos cadenas pesadas comprenden, cada una, una IgG1 que comprende un residuo de cisteína desapareado en la posición C220.

13. El anticuerpo monoclonal de cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo IgG1 que comprende (i) un residuo de cisteína en la posición 220 de la cadena pesada y una delección de un residuo de cisteína en la posición 214 de la cadena liviana, (ii) un residuo de cisteína en la posición 220 de la cadena pesada y una sustitución de un residuo de cisteína en la posición 214 de la cadena liviana, (iii) un residuo de cisteína en la posición 214 de la cadena liviana y una delección de un residuo de cisteína en la posición 220 de la cadena pesada, o (iv) un residuo de cisteína en la posición 214 de la cadena liviana y una sustitución de un residuo de cisteína en la posición 220 de la cadena pesada; y

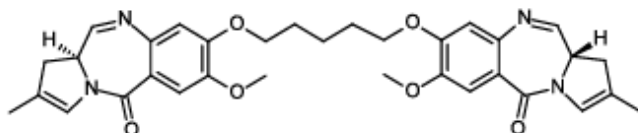
en donde el anticuerpo monoclonal comprende residuos de cisteína nativos en las posiciones 226 y 229.

14. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 9, en donde cada una de las dos cadenas livianas comprende una secuencia de aminoácidos que se define como SEQ ID NO: 112 y cada una de las dos cadenas pesadas comprende una secuencia de aminoácidos que se define como SEQ ID NO: 114.

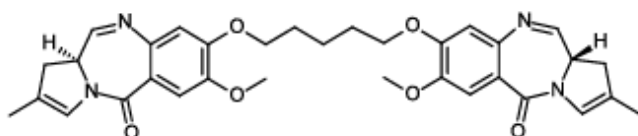
15. El anticuerpo monoclonal de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el anticuerpo monoclonal está conjugado con un agente citotóxico, donde el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina, una auristatina, un maitansinoide, una caliqueamicina o un radioisótopo.

16. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 15, donde el anticuerpo monoclonal comprende una región variable de la cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos como se define en la SEQ ID NO: 99, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos como se define en la SEQ ID NO: 101; y

donde el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina que tiene la estructura:



17. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 15, donde el anticuerpo monoclonal comprende una cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos como se define en la SEQ ID NO: 112 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos como se define en la SEQ ID NO: 114; y donde el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina que tiene la estructura:



18. Un ácido nucleico que codifica una región variable de cadena liviana y/o una región variable de cadena pesada del anticuerpo monoclonal de cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

19. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 18.

20. Una célula huésped que comprende un ácido nucleico de la reivindicación 18 o un vector de la reivindicación 19.

21. Un conjugado de droga y anticuerpo que comprende un anticuerpo monoclonal conjugado, unido o asociado de otra manera con un agente citotóxico, en donde el anticuerpo se une a una proteína MDI2 humana y comprende:

(a) tres regiones determinantes de la complementariedad de una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ

ID NO: 99 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 101;

(b) tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 45 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 47;

(c) tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 53 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 55;

(d) tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 89 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 91; o

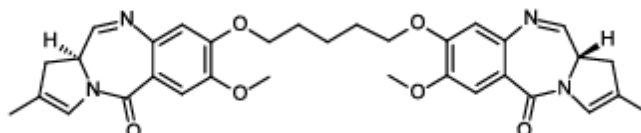
(e) tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 99 y tres regiones determinantes de complementariedad de una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 103.

22. El conjugado de droga y anticuerpo de la reivindicación 21, en donde el conjugado de droga y anticuerpo tiene la fórmula $Ab-[L-D]_n$, en donde:

- (a) Ab es el anticuerpo monoclonal;
- (b) L comprende un conector opcional;
- (c) D es una droga, la cual es el agente citotóxico; y
- (d) n es un entero entre 1 y 8.

23. El conjugado de droga y anticuerpo de la reivindicación 21 o 22, en donde el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina, una auristatina, un maitansinoide, una caliqueamicina, o un radioisótopo.

24. El conjugado de droga y anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en donde el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina que tiene la siguiente estructura:

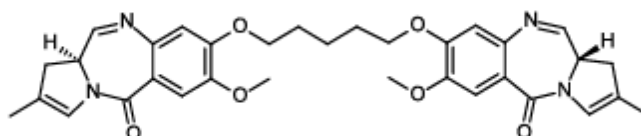


25. El conjugado de droga y anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 21-24 donde el anticuerpo monoclonal esta conjugado al agente citotóxico mediante un ligando.

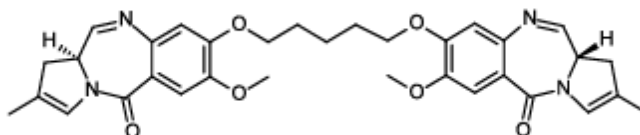
26. El conjugado de droga y anticuerpo de la reivindicación 25 donde el ligando comprende un ligando clivable.

27. El conjugado de droga y anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 21-26, en donde el anticuerpo monoclonal es el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 2-14.

28. El conjugado de droga y anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 21-26, en donde el anticuerpo monoclonal comprende una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 99 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 101, y en donde el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina que tiene la siguiente estructura:

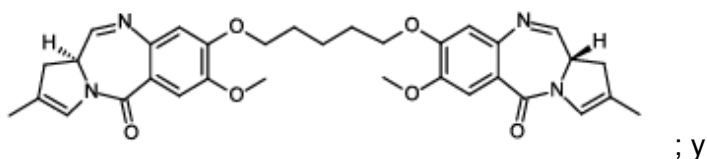


29. El conjugado de droga y anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 21-26, en donde el anticuerpo monoclonal comprende dos cadenas livianas y dos cadenas pesadas, en donde cada una de las dos cadenas livianas comprende una secuencia definida como SEQ ID NO: 112 y cada una de las dos cadenas pesadas comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 114, y en donde el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina que tiene la siguiente estructura:



30. El conjugado de droga y anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 21-29, en donde el conjugado de droga y anticuerpo tiene una carga de droga de 2.

31. Un conjugado de droga y anticuerpo, que comprende un anticuerpo monoclonal conjugado a un agente citotóxico, donde el anticuerpo se une a la proteína humana MF12 y comprende una cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 112 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 114, y en donde el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina que tiene la siguiente estructura:



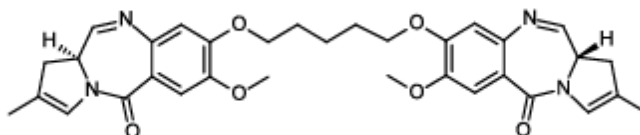
; y

en donde el conjugado de droga y anticuerpo tiene una carga de droga de 2.

32. Una composición farmacéutica que comprende

- (a) el anticuerpo monoclonal de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o el conjugado de droga y anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 21-32; y
- (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, en donde el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina que tiene la siguiente estructura:

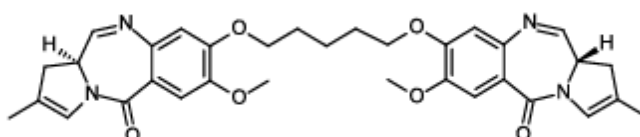


34. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 32-33, que comprende una proporción de la droga al anticuerpo (DAR) promedio de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 cada una ± 0.4 .

35. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 32-34, donde la especie de conjugado de droga anticuerpo predominante está presente en una concentración de más del 70%.

36. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 32-35, donde el anticuerpo monoclonal comprende una cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 112 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO: 114;

en donde el agente citotóxico es una pirrolobenzodiazepina que tiene la siguiente estructura:



y

donde la composición farmacéutica comprende una proporción de la droga al anticuerpo (DAR) de 2 ± 0.4 .

37. Un kit que comprende uno o más contenedores que contienen (a) el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 15-17 o el conjugado de droga y anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 21-31 y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

38. El kit de la reivindicación 37, que comprende (a) una etiqueta o un inserto de paquete asociado con el uno o más contenedores indicando un régimen de dosis para tratar el cáncer, o (b) una etiqueta o un inserto de paquete asociado con el uno o más

contenedores indicando un régimen de dosis para reducir la frecuencia de células iniciadoras de tumores.

39. Un método para hacer un conjugado de droga y anticuerpo, en donde el conjugado de droga y anticuerpo es el conjugado de droga y anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 21-31, que comprende el paso de conjugar el anticuerpo monoclonal al agente citotóxico.

40. El método de la reivindicación 39, en donde el anticuerpo monoclonal comprende uno o más residuos de cisteína no apareados, y en donde el método comprende reducir selectivamente los uno o más residuos de cisteína no apareados.

41. El método de la reivindicación 40, en donde el paso de reducir selectivamente el anticuerpo monoclonal comprende poner en contacto al anticuerpo con un agente estabilizante.

42. El método de la reivindicación 41, en donde el agente estabilizante comprende al menos una unidad amina que tiene un pKa básico.

43. El método de la reivindicación 41 o 42, en donde el agente estabilizante comprende L-arginina o lisina.

44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40-43, donde el paso de reducir selectivamente el anticuerpo monoclonal comprende poner en contacto el anticuerpo monoclonal con un agente reductor débil.

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39-44, que además comprende el paso de purificar el conjugado de droga y anticuerpo usando cromatografía preparativa.

46. Un método *in vitro* para entregar un agente citotóxico a una célula de cáncer que expresa MF12, que comprende el paso de poner en contacto la célula con el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, el conjugado de droga y anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 21-31 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 32-36.

47. Un método *in vitro* para determinar la citotoxicidad de un conjugado de

droga y anticuerpo anti-MFI2 que comprende los pasos de:

- (a) poner en contacto una célula de cáncer con el conjugado de droga y anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 21-31; y
- (b) determinar la muerte de la célula de cáncer.

48. Un método *in vitro* para detectar, diagnosticar o monitorear células cancerígenas, que comprende los pasos de contactar una muestra de tumor con el anticuerpo monoclonal de la reivindicación 1 y detectar el anticuerpo unido a la muestra de tumor.

49. El kit de la reivindicación 38, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 46 - 48, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorectal o cáncer de piel.

50. El kit de la reivindicación 49, o el método de la reivindicación 49, en donde el cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo, el cáncer de pulmón es adenocarcinoma de pulmón, o el cáncer de piel es melanoma metastásico y/o en donde el cáncer comprende un cáncer recurrente, reincidente o refractario.

51. El kit de la reivindicación 49, o el método de la reivindicación 49, en donde el cáncer de piel expresa BRAF de tipo silvestre o mutado.