

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 26867

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 19 de abril de 2018, con el N° NC2018/0004152, por GENENTECH INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO DE PIRROLOBENZODIAZEPINA Y MÉTODOS DE USO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2016/054858 del 30 de septiembre de 2016.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 833 el 19 de julio de 2018, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 878, notificado el 23 de enero de 2020, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0004152 el 16 de abril de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 47 que reemplazan las originalmente presentada.

Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 47 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0004152 el 16 de abril de 2020, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a conjugados de anticuerpo-fármaco de pirrolobenzodiazepina, que difieren del estado de la técnica más cercano, US2013/0266595, en los enlaces amida correspondientes a C(=O)-NH o amina CH₂-NH, resultantes a partir de los sustituyentes R⁴ y R⁵. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia toxicidad independiente del antígeno, menor toxicidad y tolerabilidad altamente mejorada respecto a su análogo imina CLD-1/C-1 (Ejs. 11 y 12, figs. 12, 13). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.



Resolución N° 26867

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 47 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0004152 el 16 de abril de 2020 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO DE PIRROLOBENZODIAZEPINA”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO DE PIRROLOBENZODIAZEPINA”

Clasificación IPC: C07D 487/04, C07K 16/18, C07K 16/28, C07D 519/00, C07K 16/32.

Reivindicaciones: 1 a 47 incluidas en el radicado bajo el No NC2018/0004152 el 16 de abril de 2020, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: GENENTECH INC.

Domicilio: 1 DNA WAY, SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: BinQing WEI, Peter DRAGOVICH, Thomas PILLOW, Jack SADOWSKY y Mark X. SLIWKOWSKI.

Prioridad N°: 02/10/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/236,429.

Solicitud internacional N°: PCT/US2016/054858 **Fecha:** 30 de septiembre de 2016.

Vigente desde: 30 de septiembre de 2016 **Hasta:** 30 de septiembre de 2036.

ARTÍCULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a GENENTECH INC., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente

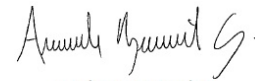
Resolución N° **26867**

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 8 de junio de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

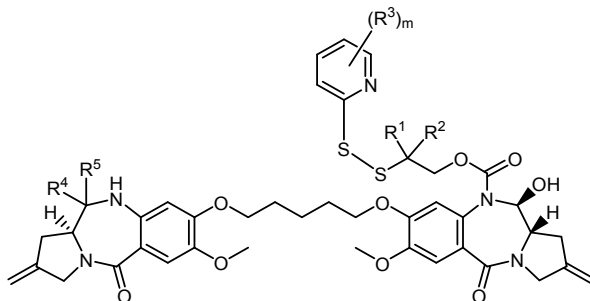
Firmado digitalmente
por: ANDRES
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2020.06.08
12:01:18 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un intermedio enlazador-fármaco de Fórmula Ia:



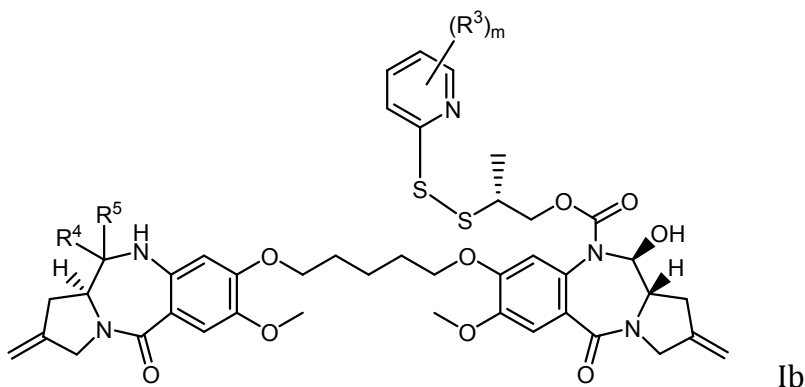
en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆, o R¹ y R² forman un cicloalquilo o un grupo heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros;

R³ se selecciona independientemente de NO₂, Cl, F, CN, CO₂H y Br;

m es 0, 1 o 2; y

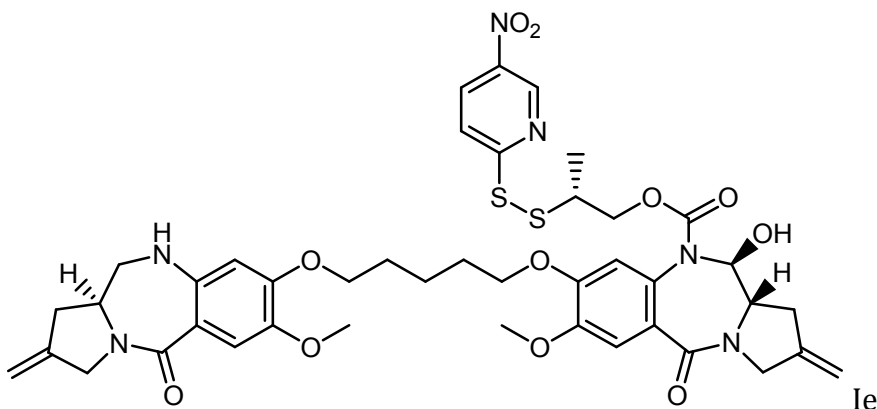
cada uno de R⁴ y R⁵ es H o R⁴ y R⁵ son =O.

2. El intermedio enlazador-fármaco de la reivindicación 1 de la Fórmula Ib:



en la que cada uno de R⁴ y R⁵ es H o R⁴ y R⁵ son =O.

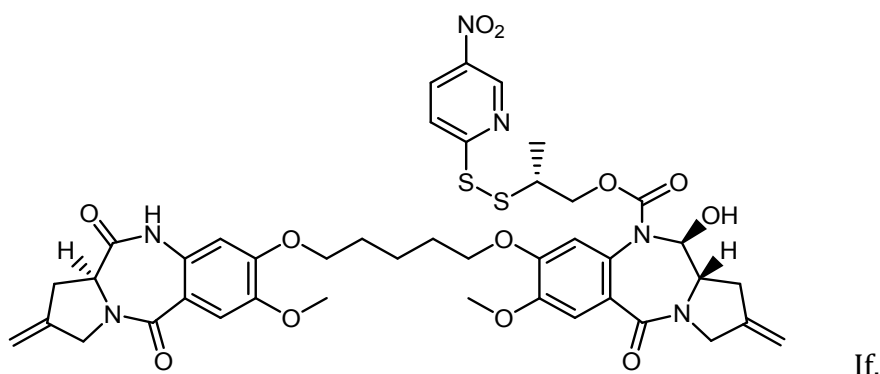
3. El intermedio enlazador-fármaco de la reivindicación 2, en el que R⁴ y R⁵ son cada uno H.
4. El intermedio enlazador-fármaco de la reivindicación 1 de la Fórmula Ic:



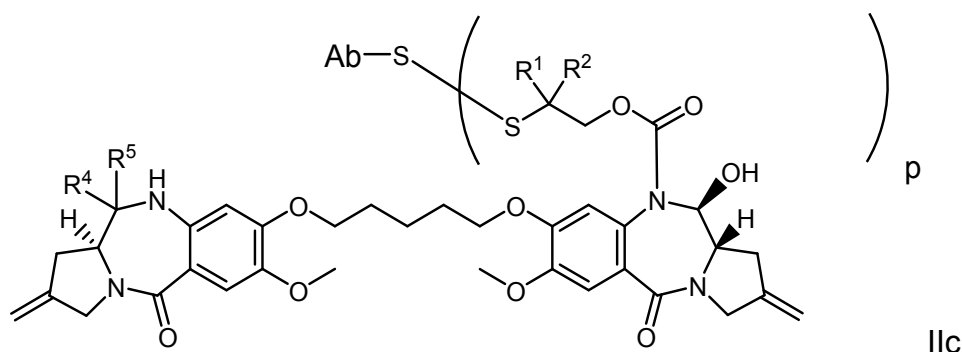
Resolución N° 26867

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

5. El intermedio enlazador-fármaco de la reivindicación 1, en el que R⁴ y R⁵ son =O.
6. El intermedio enlazador-fármaco de la reivindicación 1 de la Fórmula If:



7. El intermedio enlazador-fármaco de la reivindicación 1, en el que R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que se unen, forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo.
8. Un compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de la Fórmula IIc.



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆ o R¹ y R² forman un grupo heterocíclico o cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros,

cada uno de R⁴ y R⁵ es H o R⁴ y R⁵ son =O.

p es un número entero de 1 a 8, y

Ab es un anticuerpo.

9. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que Ab es un anticuerpo que se une a uno o más antígenos asociados con tumor o receptores en la superficie celular seleccionados de (1) - (53):

- (1) BMPR1B (receptor de proteínas morfogenéticas óseas-tipo IB),
- (2) E16 (LAT1, SLC7A5),
- (3) STEAP1 (antígeno epitelial de seis transmembranas de la próstata),
- (4) MUC16 (0772P, CA125),
- (5) MPF (MPF, MSLN, SMR, factor que potencia megacariocitos, mesotelina),

Resolución N° 26867

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

- (6) Napi2b (NAPI-3B, NPTI1b, SLC34A2, familia portadora de soluto 34 (fosfato de sodio), miembro 2, transportador de fosfato dependiente de sodio tipo II 3b),
- (7) Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, semaforina 5b Hlog, dominio sema, siete repeticiones de trombospondina (tipo 1 y similar a tipo 1), dominio transmembrana (DT) y dominio citoplasmático corto, (semaforina) 5B),
- (8) PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008O16Rik, ADNc RIKEN 2700050C12, gen de ADNc RIKEN 2700050C12),
- (9) ETBR (receptor de endotelina tipo B),
- (10) MSG783 (RNF124, proteína hipotética FLJ20315),
- (11) STEAP2 (HGNC_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, gen 1 asociado al cáncer de próstata, proteína 1 asociada al cáncer de próstata, antígeno epitelial prostático de seis transmembranas 2, proteína prostática de seis transmembranas),
- (12) TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, canal catiónico potencial de receptores transitorios, subfamilia M, miembro 4),
- (13) CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, factor de crecimiento derivado de teratocarcinoma),
- (14) CD21 (CR2 (receptor de complemento 2) o C3DR (C3d/receptor de virus de Epstein Barr) o Hs 73792),
- (15) CD79b (CD79B, CD79β, Igb (beta asociada con inmunoglobulina), B29),
- (16) FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (dominio SH2 con proteína de anclaje fosfatasa 1a), SPAP1B, SPAP1C),
- (17) HER2,
- (18) NCA,
- (19) MDP,
- (20) IL20Rα,
- (21) Brevican,
- (22) EphB2R,
- (23) ASLG659,
- (24) PSCA,
- (25) GEDA,
- (26) BAFF-R (receptor del factor que activa los linfocitos B, receptor 3 BLyS, BR3),
- (27) CD22 (isoforma CD22-B del receptor de linfocitos B),
- (28) CD79a (CD79A, CD79α, alfa asociada con inmunoglobulina),
- (29) CXCR5 (receptor 1 de linfoma de Burkitt),
- (30) HLA-DOB (subunidad beta de molécula de MHC de clase II (antígeno Ia)),
- (31) P2X5 (canal iónico 5 regulado por ligando P2X del receptor purinérgico),
- (32) CD72 (antígeno de diferenciación de linfocitos B CD72, Lyb-2),
- (33) LY64 (antígeno linfocítico 64 (RP105), proteína de membrana tipo I de la familia de repetición rica en leucina (LRR, por su sigla en inglés)),
- (34) FcRH1 (proteína 1 similar al receptor de Fc),
- (35) FcRH5 (IRTA2, receptor 2 de la superfamilia de inmunoglobulina asociado con translocación),
- (36) TENB2 (proteoglicano de transmembrana putativo),
- (37) PMEL17 (homólogo de plata; SILV; D12S53E; PMEL17; SI; SIL),
- (38) TMEFF1 (proteína de transmembrana con dominios 1 tipo EGF y tipo dos folistatina, Tomorregulina-1),
- (39) GDNF-Ra1 (receptor alfa 1 de familia GDNF, GFRA1; GDNFR; GDNFRA; RETL1; TRNR1; RET1L; GDNFR-alfa1; GFR-ALFA-1),

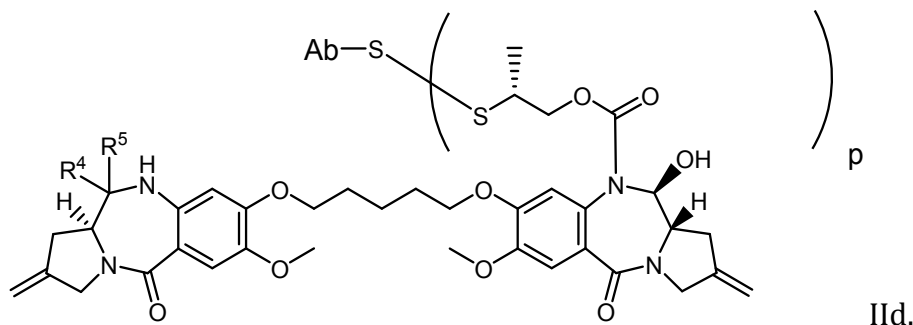


Resolución N° 26867

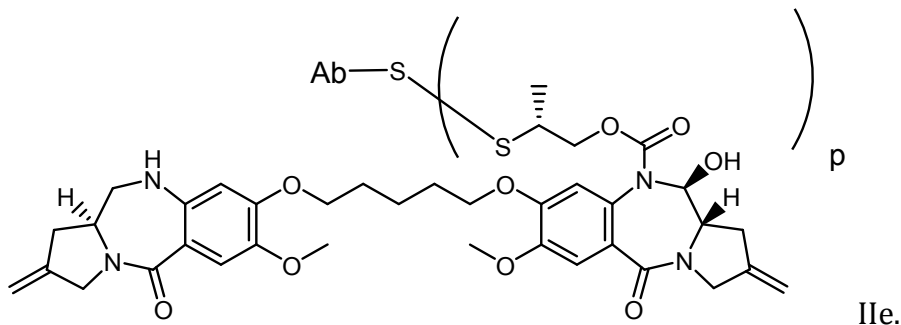
Ref. Expediente N° NC2018/0004152

- (40) Ly6E (complejo del antígeno linfocítico 6, locus E; Ly67, RIG-E, SCA-2, TSA-1),
- (41) TMEM46 (homólogo shisa 2 (*Xenopus laevis*); SHISA2),
- (42) Ly6G6D (complejo de antígeno linfocítico 6, locus G6D; Ly6-D, MEGT1),
- (43) LGR5 (receptor 5 acoplado a proteína G con repetición rica en leucina; GPR49, GPR67),
- (44) RET (proto-oncogén ret; MEN2A; HSCR1; MEN2B; MTC1; PTC; CDHF12; Hs.168114; RET51; RET-ELE1),
- (45) LY6K (complejo de antígeno linfocítico 6, locus K; LY6K; HSJ001348; FLJ35226),
- (46) GPR19 (receptor 19 acoplado a proteína G; Mm.4787),
- (47) GPR54 (receptor KISS1; KISS1R; GPR54; HOT7T175; AXOR12),
- (48) ASPHD1 (dominio beta-hidroxilasa de aspartato con 1; LOC253982),
- (49) Tirosinasa (TYR; OCAIA; OCA1A; tirosinasa; SHEP3),
- (50) TMEM118 (proteína anular, transmembrana 2; RNFT2; FLJ14627),
- (51) GPR172A (receptor 172A acoplado a proteína G; GPCR41; FLJ11856; D15Ert747e),
- (52) CD33; y
- (53) CLL-1.

- 10. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la reivindicación 8, en el que R⁴ y R⁵ son cada uno H.
- 11. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la reivindicación 8, en el que R⁴ y R⁵ son =O.
- 12. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la reivindicación 8, con la Fórmula IId:



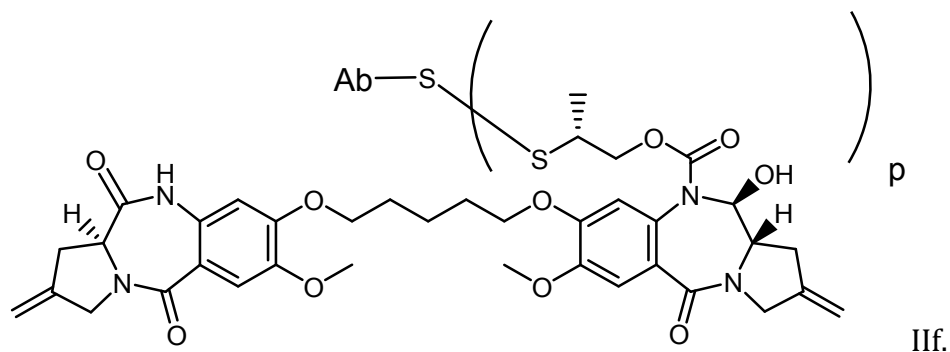
- 13. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la reivindicación 12, con la Fórmula IIe:



Resolución N° 26867

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

14. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con la Fórmula IIf:



15. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 8, en el que Ab es un anticuerpo modificado con cisteína.
16. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el anticuerpo modificado con cisteína comprende la sustitución K149C en la cadena ligera de acuerdo con la numeración Kabat; o la sustitución A118C en la cadena pesada de acuerdo con la numeración EU como el sitio de conjugación del fármaco.
17. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 8, en el que Ab se selecciona de anti-HER2, anti-CD22, anti-CD33, anti-Napi2b y anti-CLL-1.
18. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 8, en el que p es 1, 2, 3 o 4.
19. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende una mezcla de los compuestos de conjugado de anticuerpo-fármaco, en la que la carga de fármaco promedio por anticuerpo, p, en la mezcla de compuestos de conjugado de anticuerpo-fármaco es de 2 a 5.
20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico.
22. Un método para fabricar un compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el método comprende hacer reaccionar un anticuerpo con un intermedio de enlazador-fármaco de la Fórmula Ia de la reivindicación 1, y aislar el compuesto conjugado anticuerpo-fármaco.
23. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 12, en el que:

Ab es un anticuerpo anti-HER2 que comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22, (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23, (c) HVR-H3 que comprende la

Resolución N° 26867

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24, (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20 y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21.

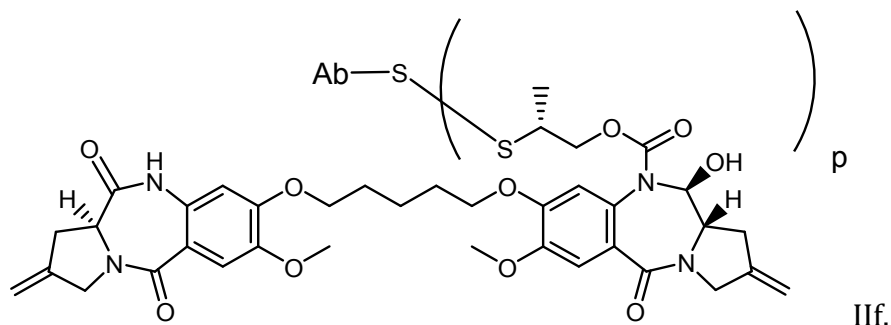
24. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el anticuerpo anti-HER2 comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 17 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 18.
25. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el anticuerpo anti-HER2 es un anticuerpo modificado con cisteína.
26. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el anticuerpo modificado con cisteína comprende la sustitución K149C en la cadena ligera de acuerdo con la numeración Kabat; o la sustitución A118C en la cadena pesada de acuerdo con la numeración EU como sitio de conjugación del fármaco.
27. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 23, en el que p es 1, 2, 3 o 4.
28. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende una mezcla de los compuestos de conjugado de anticuerpo-fármaco, en la que la carga de fármaco promedio por anticuerpo, p, en la mezcla de compuestos de conjugado de anticuerpo-fármaco es de 2 a 5.
29. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 23 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, que comprende además un agente terapéutico adicional.
31. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, en la que el agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico.
32. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, en la que el agente terapéutico adicional es un anticuerpo o inmunoconjugado que se une a HER2.
33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, en la que el agente terapéutico adicional es (i) un anticuerpo o inmunoconjugado que se une al dominio II de HER2 y/o (ii) un anticuerpo o inmunoconjugado que se une al dominio IV de HER2.
34. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, en la que el agente terapéutico adicional es (i) un anticuerpo o inmunoconjugado que se une al epítipo 2C4 y/o (ii) un anticuerpo o inmunoconjugado que se une al epítipo 4D5.



Resolución N° 26867

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

35. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de trastuzumab, trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) o pertuzumab.
36. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, que comprende además (1) trastuzumab o T-DM1 y (2) pertuzumab.
37. Un conjugado de anticuerpo-fármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la Fórmula II f

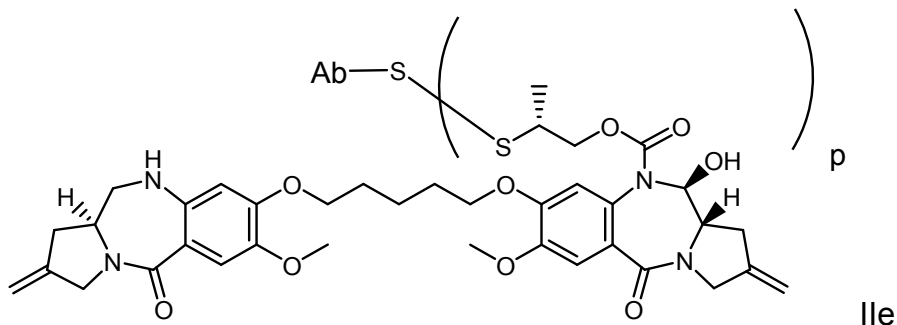


en el que Ab es un anticuerpo anti-HER2 modificado con cisteína que comprende la sustitución K149C en la cadena ligera de acuerdo con la numeración Kabat y p es 2.

38. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la reivindicación 37, en el que Ab es un anticuerpo anti-HER2 que comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22, (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23, (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24, (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20 y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21.
39. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la reivindicación 37, en el que el anticuerpo anti-HER2 comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 17 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 18.
40. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 37 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
41. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 37, en el que el anticuerpo anti-HER2 comprende: (i) la secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO:26 y la secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO:30; o (ii) la secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO:31 y la secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO:25.
42. Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula II e

Resolución N° 26867

Ref. Expediente N° NC2018/0004152



en el que Ab es un anticuerpo anti-HER2 modificado con cisteína, y p es aproximadamente 2.

43. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 42, en el que Ab es un anticuerpo anti-HER2 que comprende (a) la HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; (b) la HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23; (c) la HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24; (d) la HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19; (e) la HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; y (f) la HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21.
44. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 42, en el que el anticuerpo anti-HER2 comprende una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:17 y una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:18.
45. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 42, en el que el anticuerpo anti-HER2 comprende. (i) la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:26 y la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:30; o (ii) la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO:31 y la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:25.
46. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 42, en el que el anticuerpo modificado con cisteína comprende la sustitución K149C en la cadena ligera de acuerdo con la numeración Kabat; o la sustitución A118C en la cadena pesada de acuerdo con la numeración EU como sitio de conjugación del fármaco.
47. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 43 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

