

Señores
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

Re.: Expediente No. NC2019/0014286
Fase nacional de Solicitud PCT
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. De conformidad con instrucciones recibidas de mi representada, se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual ha sido revisado y corregido.

Se modifican las reivindicaciones 1 y 3 para reivindicar la materia de forma más clara y distintiva. La reivindicación 1 modificada se sustenta en la solicitud presentada, párrafos [00150]-[00179].

2. El Examinador alega que la reivindicación 1 carece de claridad porque Y no está caracterizada en la Fórmula A. El solicitante argumenta.

La Y mencionada está correctamente caracterizada porque «Y es un dipéptido o tripéptido, p-aminobencilo (PAB) o p-aminobenciloxycarbonilo (PABC), una alcoamina, cetoxamina, carbonato o fosfonato, PEGn, -C(O)-, -alquilen-, o un ácido alquil, heteroalquil, alquilenil o heteroalquilenilsulfónico o ciclodextrina, y combinaciones de los mismos». La sociedad solicitante alega

que la tecnología de conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) es relativamente madura, lo que significa que la tecnología de enlazadores, en relación con la tecnología de ADC, es igualmente madura. Si bien la tecnología de enlazadores y ADC es lo suficientemente madura como para justificar una afirmación como que L es un enlazador, el solicitante alega que la reivindicación 1 modificada es ciertamente clara, ya que cada una de las caracterizaciones dentro de la Y mencionada es estructuralmente clara a la luz de la solicitud presentada. Por ejemplo, mi representada señala los párrafos [00150]-[00179] de la solicitud presentada. En los párrafos [00150]-[00179] se encuentran representaciones claras de los aspectos estructurales de Y, tal como se reivindica, y como apreciaría un experto en la materia de ADC (p. ej., la combinación de -C(O)- y PEG_n dentro del enlazador L o Y). Por lo tanto, la Y mencionada es clara.

3. El Examinador alega que la reivindicación 3 carece de claridad debido a la presunta ausencia de un enlace en el espaciador SP1 mencionado. La sociedad solicitante no está de acuerdo.

El enlace entre “(CH₂)₂” mencionado y “(OCH₂OCH₂)_b” mencionado en el SP1 es técnicamente innecesario, como apreciaría un experto en la técnica de ADC. Un experto en la técnica de ADC o en las técnicas químicas sabría que existe un enlace sigma entre “(CH₂)₂” mencionado y “(OCH₂OCH₂)_b” mencionado en el SP1. La solicitante considera esta cuestión como una mera cuestión de reproducción, en el sentido de que una copia de las reivindicaciones revisadas en la apelación no demostró adecuadamente la existencia de un enlace entre “(CH₂)₂” y “(OCH₂OCH₂)_b” mencionado en el SP1. Por lo tanto, la reivindicación 3 es clara.

4. Nivel Inventivo

El Examinador rechaza las reivindicaciones por supuesta falta de actividad inventiva.

El Examinador alega que las reivindicaciones pendientes son obvias a la vista del documento US 2003/125357 (D1) y, además, a la vista del documento WO 2015/189478 (D4). La sociedad solicitante no está de acuerdo.

La reivindicación 1 se refiere a conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) que transportan cargas útiles de bisoctahidrofenantreno mediante un enlace. Las cargas útiles de bisoctahidrofenantreno, nuevas y no obvias, presentan diversas estructuras químicas. Por ejemplo, las cargas útiles patentables de bisoctahidrofenantreno transportadas en forma de ADC incluyen oxígeno fenólico y derivados de anilina. Por ejemplo, el solicitante propone que El Examinador (1) demuestre que una o más referencias citadas, solas o en combinación, exponen todas y cada una de las limitaciones de las reivindicaciones; y/o (2) contengan una enseñanza o sugerencia en la(s) referencia(s) citada(s) que llevaría a un experto en la materia a modificar el contenido de la referencia citada para llegar a todas y cada una de las limitaciones de la materia reivindicada.

D1 a Adams

D1 se refiere a los agonistas de LXR. Los compuestos D1 en R1 y/o R7 solo ejemplifican grupos funcionales arilo dentro de anhídridos de bis-octahidrofenantreno o carboxamidas de bis-octahidrofenantreno con dos

grupos fenólicos -OH. Otros grupos funcionales descritos en D1 en R1 y/o R7 dentro del anhídrido de bis-octahidrofenantreno o los derivados de carboxamida de bis-octahidrofenantreno incluyen -OC(O)CH_3 (D1, [0055] Tabla 2; [0175]; reivindicación 8), y -OBn como grupo funcional dentro de un sintón intermedio (D1, [0179]; [0189]; [0214]).

Por el contrario, la reivindicación 1 modificada excluye únicamente dos -OH fenólicos, dos oxígenos fenólicos cada uno en forma de acetato, o dos oxígenos fenólicos cada uno en forma de éteres bencílicos. En otras palabras, las cargas útiles reivindicadas transportadas dentro de los ADC reivindicados constituyen más que compuestos de bisoctahidrofenantreno que contienen únicamente dos -OH fenólicos, dos oxígenos fenólicos cada uno en forma de acetato, o dos oxígenos fenólicos cada uno en forma de éteres bencílicos. Por ejemplo, considere el compuesto 9b en la solicitud presentada. Este compuesto no solo contiene dos -OH fenólicos, sino que también incluye un oxígeno fenólico derivatizado con $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Además, D1 no describe ninguna derivatización de bisoctahidrofenantrenos más allá de dos -OH fenólicos, dos oxígenos fenólicos cada uno en forma de acetato o dos oxígenos fenólicos cada uno en forma de éteres bencílicos. D1 solo describe o sugiere simplemente dos -OH fenólicos, dos oxígenos fenólicos cada uno en forma de acetato o dos oxígenos fenólicos cada uno en forma de éteres bencílicos. Por lo tanto, D1 no solo no describe todas y cada una de las limitaciones de las reivindicaciones pendientes, sino que tampoco proporciona una enseñanza o sugerencia para modificar aún más los compuestos D1. O bien, D1 no contiene una enseñanza o sugerencia que lleve a un experto en la materia a modificar el contenido de D1 para llegar a todas y cada una de las

limitaciones de la materia reivindicada. Por lo tanto, la materia reivindicada es novedosa y no obvia en vista de D1.

D4 a Glycos Finland Oy

D4 describe conjugados representados por la fórmula $[D-L-Y-(CH_2)_n-O]_m-P-T$. T es una proteína. P es un polímero seleccionado del grupo que consiste en dextrano, manano, pululano, ácido hialurónico, almidón hidroxietílico, sulfato de condroitina, heparina, sulfato de heparina, polialquilenglicol, Ficoll, alcohol polivinílico, amilosa, amilopectina, quitosano, ciclodextrina, pectina y carragenano, o un derivado de los mismos. m es al menos uno. n está en el rango de uno a diez. Cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en S, NH y 1,2,3-triazolilo, donde el 1,2,3-triazolilo está opcionalmente sustituido. Cada L está ausente de forma independiente o incluye un grupo enlazador que une covalentemente a D e Y. Y cada D es (generalmente) una molécula de carga útil.

Por el contrario, la materia reivindicada no requiere el polímero P de D4, excepto quizás ciclodextrina (más adelante). Y D4 no describe las cargas útiles de bisoctahidrofenantreno como se reivindica, sino que describe las siguientes clases de carga útil: dolastatinas; auristatinas; epotilonas; daunorrubicinas y doxorrubicinas; agentes alquilantes; alquilsulfonatos; aziridinas; etileniminas y metilamelaminas; acetogeninas; camptotecinas; briostatina; calistatina; CC-1065; criptoficinas; duocarmicina; eleuterobina; pancratistatina; sarcodictinas; espongistatina; mostazas nitrogenadas; nitrosureas; ranimustina; antibióticos; dinemicina; esperamicina; cromóforo de neocarzinostatina y cromoproteína relacionada; cromomóforos antibióticos de enediina); cromomicinas; otros

derivados de la doxorrubicina; antimetabolitos; análogos del ácido fólico; análogos de la purina; piri análogos de midina; andrógenos; antiadrenales; reponedor de ácido fólico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglucida; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinan; lonidamina; maitansinoides; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirabicina; ácido podofílico; 2-etilhidrazida; procarbazina; PSK®; razoxano; rizoxina; sizofurano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mito15 lactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido; ciclofosfamida; tiotepa; taxoides; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos del platino 20; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilo (DMFO); ácido retinoico; capecitabina; Agentes antihormonales que regulan o inhiben la acción hormonal sobre tumores; antiandrógenos; y ARNip. Más específicamente, D4 describe moléculas de carga tóxica preferidas, como dolastatina, auristatina, doxorrubicina, maitansinoide, epirubicina, duocarmicina o cualquier análogo o derivado de estas. Sin embargo, el solicitante señala que no se mencionan los compuestos del receptor X hepático (LXR) ni los agonistas del LXR, según lo reivindicado. Más específicamente, por ejemplo, no se describen compuestos ni andamiajes de bisoctahidrofenantreno, según lo reivindicado en D4. Por lo tanto, D4 no describe todas y cada una de las limitaciones de las reivindicaciones.

Además, D4 no proporciona ninguna enseñanza ni sugerencia para modificar aún más los compuestos D4 en su camino hacia la materia reivindicada; o D4 no contiene ninguna enseñanza ni sugerencia que lleve a un experto en la materia a modificar los compuestos o cargas útiles de D4 para alcanzar todas y cada una de las limitaciones de la materia reivindicada. Más específicamente, las cargas útiles preferidas de D4 parecen ser dolastatina, auristatina, doxorubicina, maitansinoide, epirubicina, duocarmicina o cualquier análogo o derivado de las mismas, no las cargas útiles de bisoctahidrofenantreno reivindicadas. No hay nada en D4 que enseñe ni sugiera cómo un experto en la materia modificaría las cargas útiles preferidas de dolastatina, auristatina, doxorubicina, maitansinoide, epirubicina o duocarmicina de D4 o sus derivados para alcanzar las cargas útiles de bisoctahidrofenantreno reivindicadas. De hecho, el documento D4 establece que «Por lo tanto, las moléculas de carga tóxica de la presente invención deben entenderse como cualquier análogo o derivado de los compuestos descritos en el presente documento». Las clases de compuestos relevantes para el documento D4 se analizaron anteriormente. El solicitante alega que, dado que (1) el documento D4 caracteriza minuciosamente las cargas útiles adecuadas para los conjugados de D4, como se explicó anteriormente; (2) el documento D4 no menciona los agonistas de LXR, incluidos los bisoctahidrofenantrenos; y (3) solo enseña o sugiere que «las moléculas de carga tóxica de la presente invención deben entenderse como cualquier análogo o derivado de los compuestos descritos en el presente documento», es decir, no los andamiajes de bisoctahidrofenantreno, no hay nada en el documento D4 que enseñe o sugiera cómo un experto en la materia modificaría las cargas útiles preferidas de dolastatina, auristatina, doxorubicina, maitansinoide, epirubicina o duocarmicina del documento D4, o

sus derivados, para obtener las cargas útiles de bisoctahidrofenantreno reivindicadas. En otras palabras, D4 se aleja de las cargas útiles de bisoctahidrofenantreno reivindicadas en su ruta hacia los conjugados D4, ya que simplemente prefiere las cargas útiles de dolastatina, auristatina, doxorubicina, maitansinoide, epirubicina o duocarmicina, o sus derivados.

Además, los requisitos de D4 para polímeros P como dextrano, manano, pululano, ácido hialurónico, hidroxietilalmidón, sulfato de condroitina, heparina, sulfato de heparina, polialquilenglicol, Ficoll, alcohol polivinílico, amilosa, amilopectina, quitosano, pectina y carragenano, o sus derivados, se alejan del objeto reivindicado, ya que las reivindicaciones pendientes no requieren estos polímeros D4. Aunque D4 enseña polímeros P como la ciclodextrina, no hay ejemplificación en D4 sobre cómo instalar (p. ej., químicamente) o usar una ciclodextrina como se reivindica. Más específicamente, D4 simplemente enseña que las ciclodextrinas pueden ser alquiladas con acetilenos terminales. La alquilación de ciclodextrinas con acetilenos terminales está fuera del alcance de la materia reivindicada. Por lo tanto, la sociedad Solicitante alega que la identificación de D4 como una referencia citada es incorrecta en retrospectiva, lo que hace que la materia reivindicada sea novedosa y no obvia en vista de D4. Dado que no hay nada en D4, solo o en combinación con D1, que enseñe o sugiera cada una de las limitaciones de las reivindicaciones pendientes, o cómo una persona con conocimientos ordinarios en la técnica modificaría los compuestos de D1 (supra) y/o D4 para llegar a las reivindicaciones pendientes, el Solicitante alega que las reivindicaciones pendientes no son obvias en vista de D1 y/o D4. En otras palabras, D4 no subsana las deficiencias de D1, ya que D1 se identifica como el estado de la técnica más cercano.

En consecuencia, de las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio y los argumentos arriba expuestos se puede concluir que la materia reclamada cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos por la Decisión 486

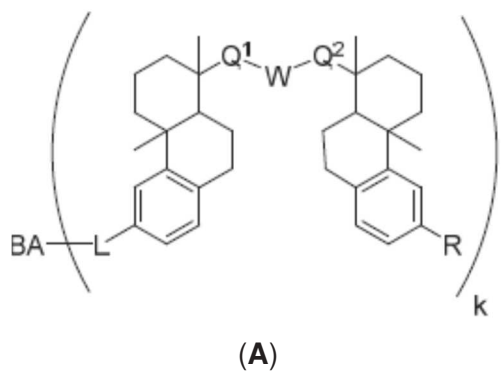
Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito otorgar el privilegio de patente de invención aquí tramitado.

De Ustedes Atentamente,

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
T.P. No. 68995 del C.S.J.

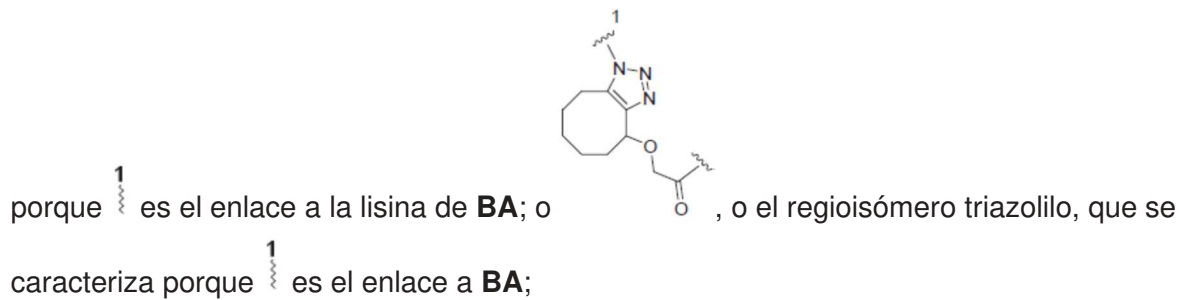
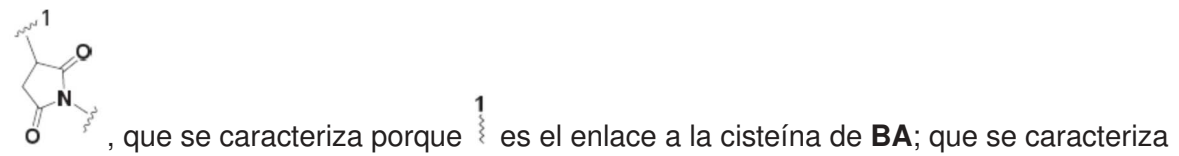
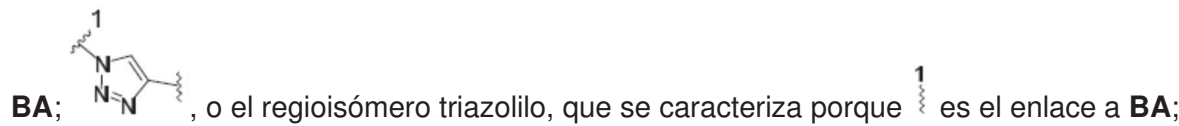
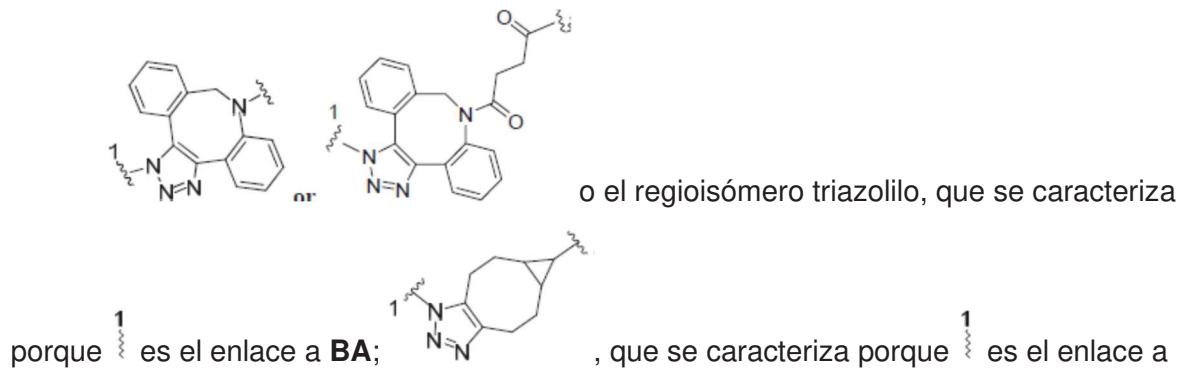
REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de Fórmula A



o una sal o forma estereoisomérica farmacéuticamente aceptable de este, que se caracteriza porque

L es **X-Y-Z**, que se caracteriza porque **X** es -NH- u -O-;
Y es un di o tripéptido, *p*-aminobencilo (**PAB**) o *p*-aminobencilcarbonilo (**PABC**),
alcoamina, ketoxamina, carbonato o fosfonato, PEGn, -C(O)-, alquileo, alquilo,
heteroalquilo, alqueno o heteroalqueno, ácido sulfónico o ciclodextrina, y una
combinación de los mismos; y **Z** es



BA es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que se

selecciona de entr anti-MSR1, anti-HER2 y anti-PRLR;

k es un número entero de uno a treinta;

cada uno de **Q¹** y **Q²** es independientemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$, o $-\text{C}(\text{OH})_2-$;

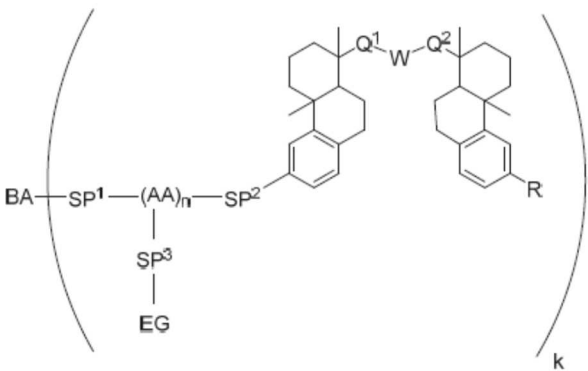
W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{H})-$, u $-\text{O}-$;

R es independientemente hidrógeno, $-\text{OH}$, u $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^6)(\text{OH})$;

cada **R⁶** es, independientemente en cada caso, hidrógeno, un residuo de aminoácido seleccionado de entre residuos de arginina, histidina, lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina, asparagina, glutamina, cisteína, glicina, prolina, alanina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina, valina, ornitina, selenocisteína y homoglicina, un péptido seleccionado de entre la combinación de dos o más residuos de arginina, histidina, lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina, asparagina, glutamina, cisteína, glicina, prolina, alanina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, residuos de tirosina, valina, ornitina, selenocisteína y homoglicina o C1-20 alquilo; y

cada **n** es un número entero de cero a ocho.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (B)



(B)

o una sal o forma estereoisomérica farmacéuticamente aceptable de este, o un regioisómero de este, que se caracteriza porque

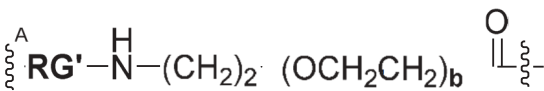
cada **SP¹**, **SP²** y **SP³** es un grupo espaciador, que se caracteriza porque **SP³** está unido a un **AA** de **(AA)_n**;

cada **AA** es un aminoácido;

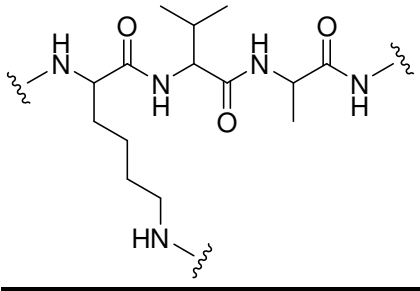
n es un número entero de uno a diez; y

EG es alquilo, heteroalquilo, alquenilo, o heteroalquenilo ácido sulfónico o ciclodextrina.

3. El compuesto de la reivindicación 2, que se caracteriza porque el espaciador **SP1** es



que se caracteriza porque **RG'** es un residuo de grupo reactivo después de la reacción de un grupo reactivo **RG** con un agente aglutinante, $\overset{\text{A}}{\underset{\sim}{\sim}}$ es un enlace, directo o indirecto, al agente aglutinante, y **b** es un número entero de uno a cuatro;

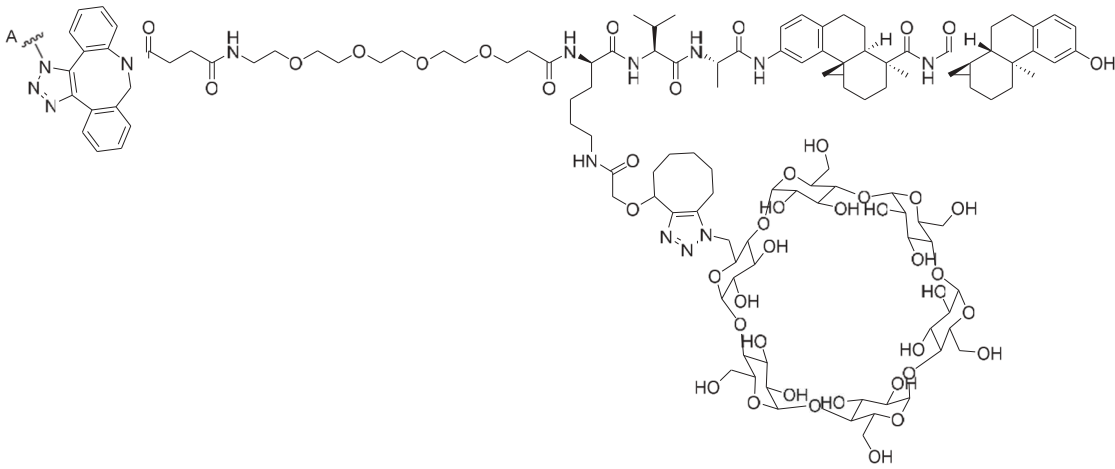


el **(AA)_n** es
 SP² es un enlace o PABC;
 el espaciador **SP³** es $\overset{\text{E}}{\underset{\sim}{\sim}}\text{RG}'\text{-}\overset{\text{b}}{\underset{\sim}{\sim}}$

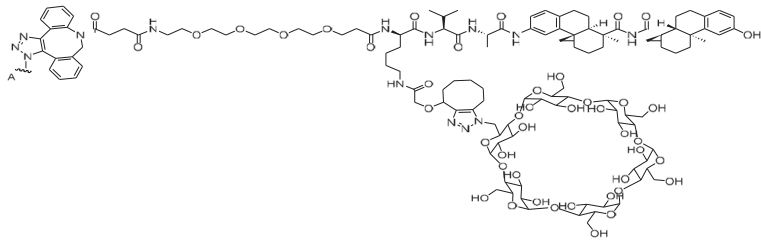
que se caracteriza porque **RG'** es un residuo de grupo reactivo después de la reacción de un grupo reactivo **RG**;

$\overset{\text{E}}{\underset{\sim}{\sim}}$ es un enlace con EG; y
 $\underset{\sim}{\sim}$ es un enlace con **(AA)_n**.

4. El compuesto de la reivindicación 2, que se caracteriza porque el compuesto se selecciona de entre el grupo compuesto por

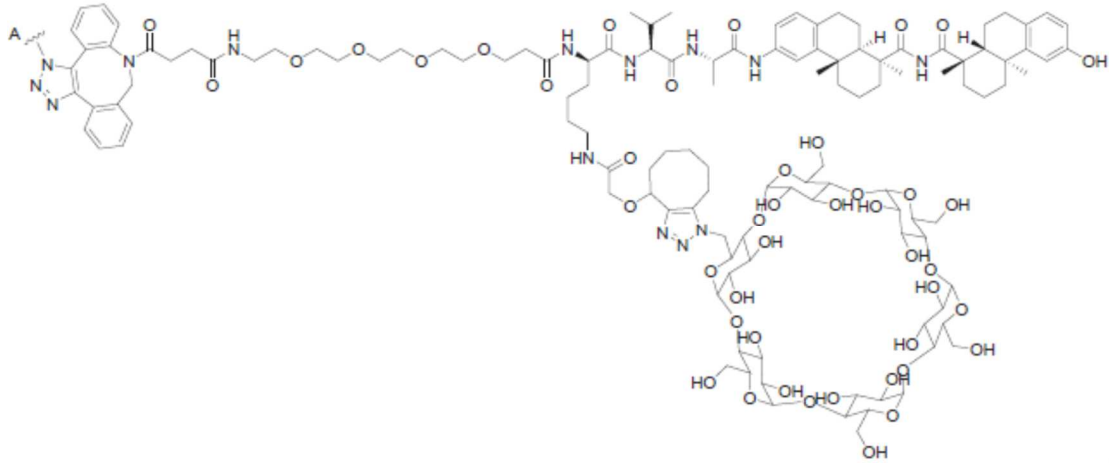


Y



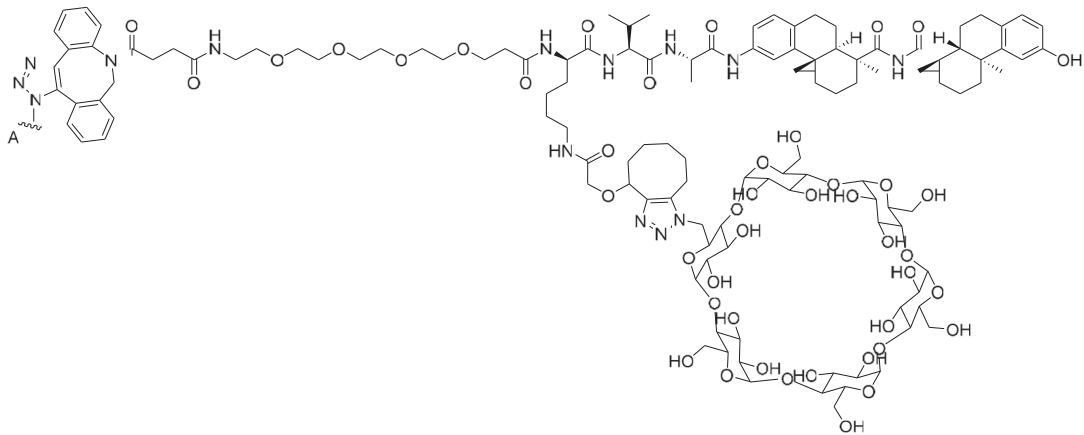
En donde  es un enlace, directo o indirecto, al agente aglutinante.

5. El compuesto de la reivindicación 4, que se caracteriza porque el compuesto es



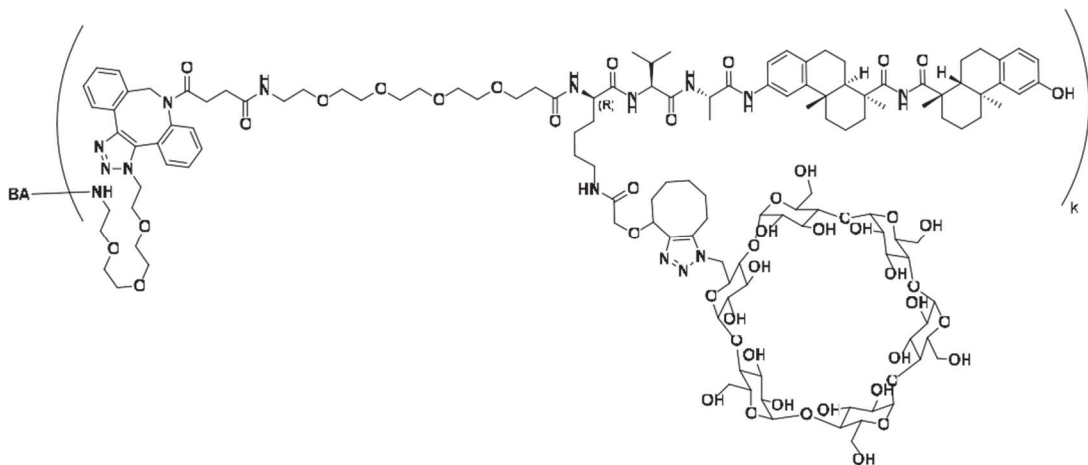
o un regioisómero de este, que se caracteriza porque  es un enlace, directo o indirecto, al agente aglutinante.

6. El compuesto de la reivindicación 4, que se caracteriza porque el compuesto es

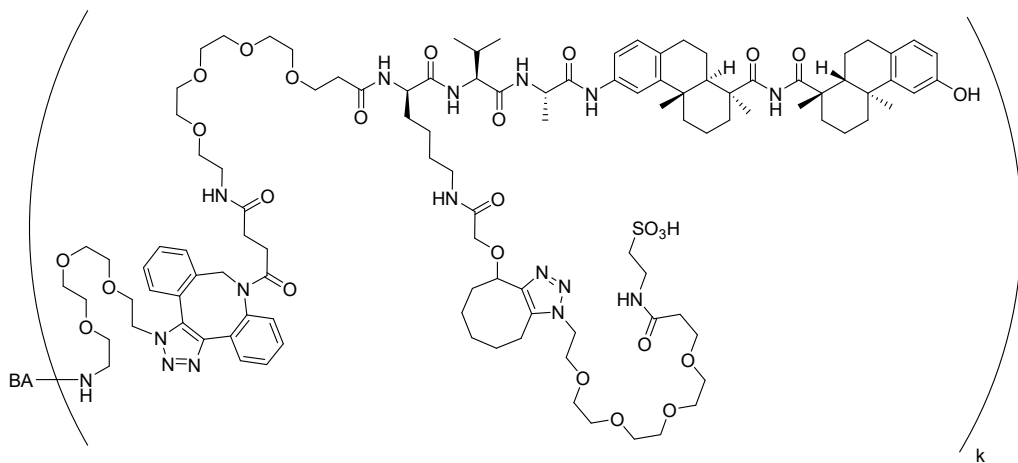


o un regioisómero de este, que se caracteriza porque  es un enlace, directo o indirecto, al agente aglutinante.

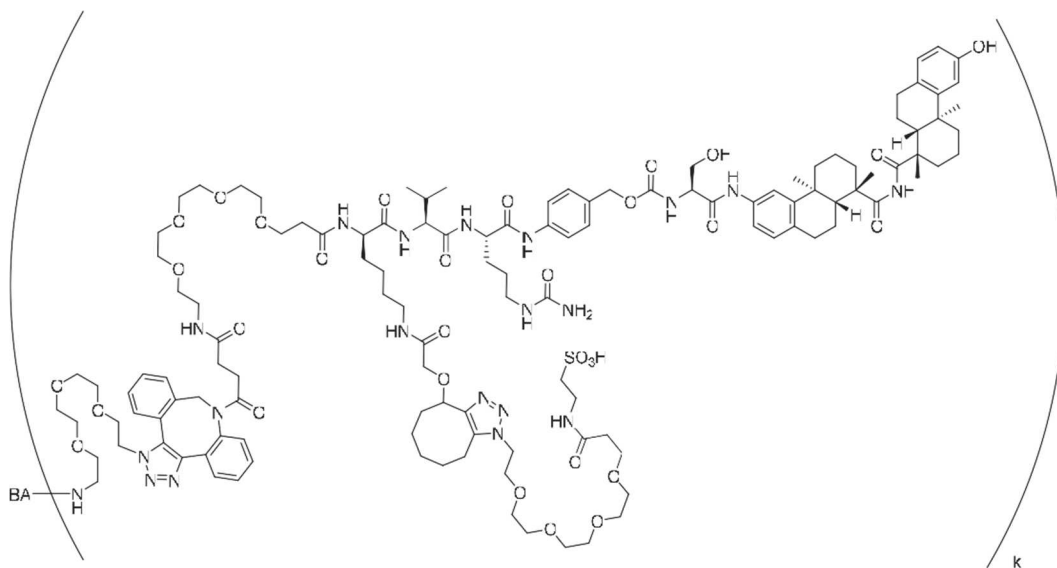
7. El compuesto de la reivindicación 2, que se caracteriza porque el compuesto es



8. El compuesto de la reivindicación 2, que se caracteriza porque el compuesto es



9. El compuesto de la reivindicación 2, que se caracteriza porque el compuesto es

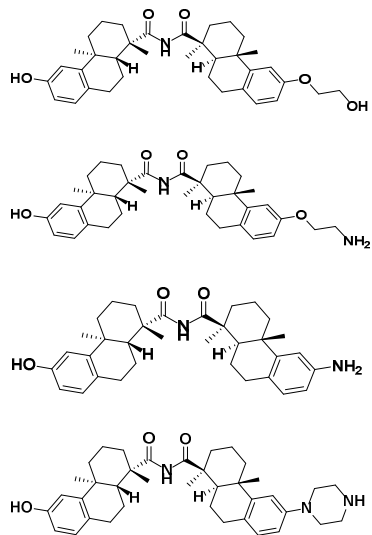


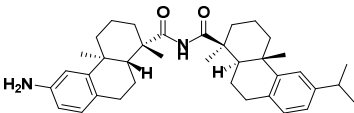
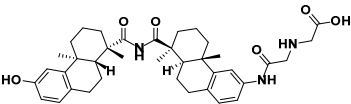
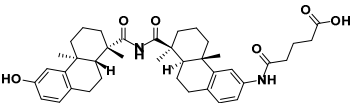
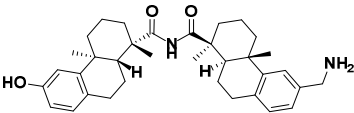
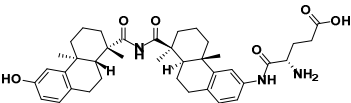
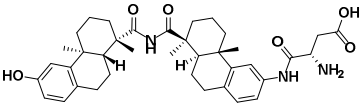
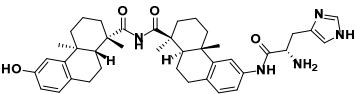
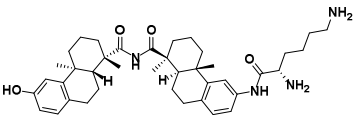
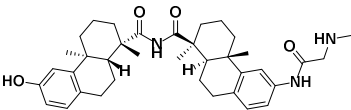
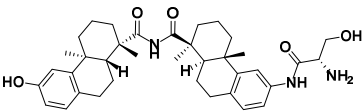
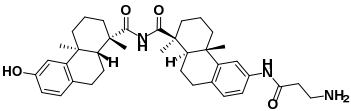
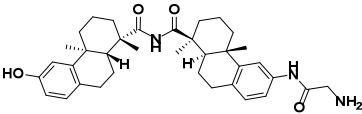
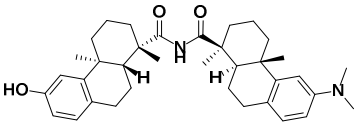
10. El compuesto de la reivindicación 7, que se caracteriza porque **BA** es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que une MSR1.

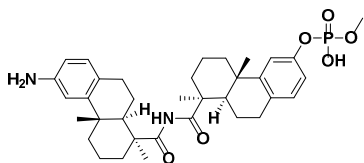
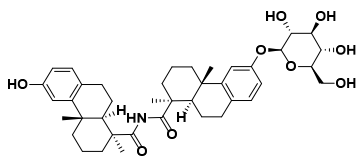
11. El compuesto de la reivindicación 7, que se caracteriza porque **k** es un número

entero de uno a cuatro.

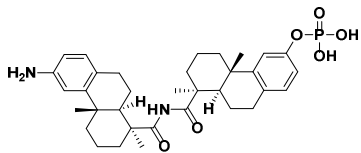
- 12. El compuesto de la reivindicación 7, que se caracteriza porque **BA** es un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que se une a HER2.
- 13. El compuesto de la reivindicación 7, que se caracteriza porque **BA** es un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, que se une a PRLR.
- 14. El compuesto de la reivindicación 7, que se caracteriza porque **BA** es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, y la conjugación tiene lugar a través de por lo menos un residuo Q295.
- 15. El compuesto de la reivindicación 7, que se caracteriza porque **BA** es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, y la conjugación tiene lugar a través de dos residuos Q295.
- 16. El compuesto de la reivindicación 7, que se caracteriza porque **BA** es un anticuerpo N297Q o un fragmento de unión al antígeno de este.
- 17. El compuesto de la reivindicación 7, que se caracteriza porque **BA** es un anticuerpo N297Q o un fragmento de unión al antígeno de este, y la conjugación tiene lugar a través de por lo menos un residuo Q295 y por lo menos un Q297.
- 18. El compuesto de la reivindicación 7, que se caracteriza porque **BA** es un anticuerpo N297Q o un fragmento de unión al antígeno de este, y la conjugación tiene lugar a través de dos residuos Q295 y dos residuos Q297.
- 19. El compuesto de la reivindicación 1, que comprende **BA** unido a través de un enlazador **L** a un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por







and

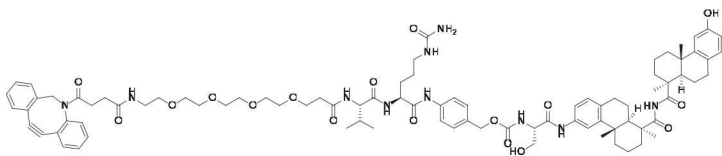
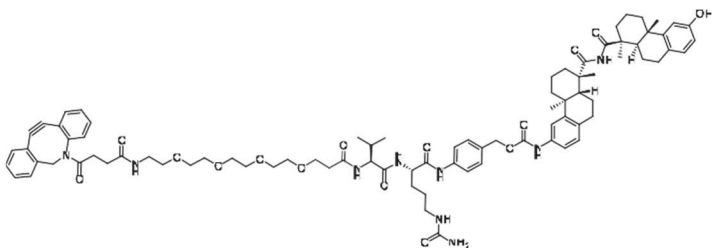
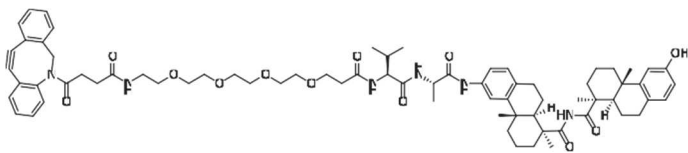
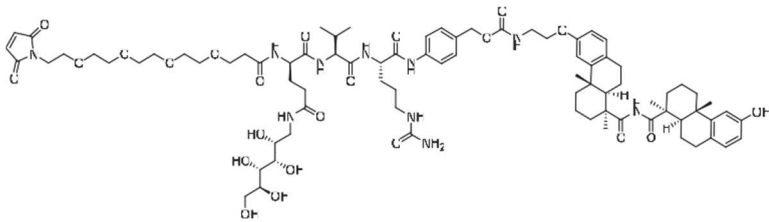


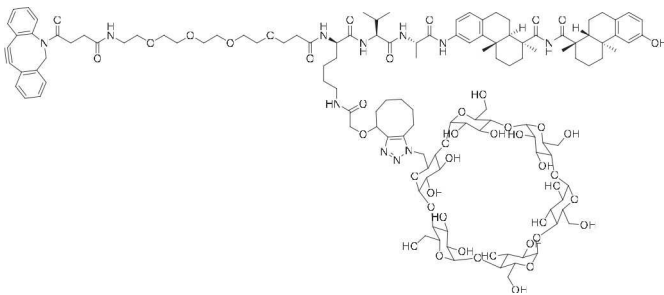
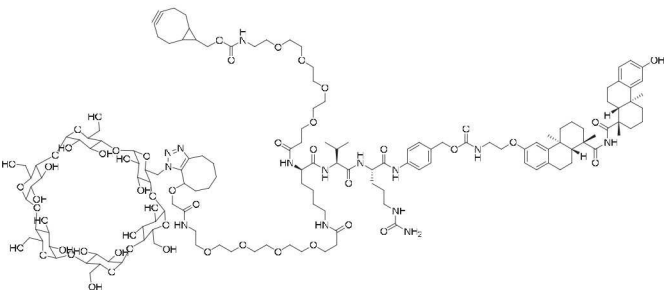
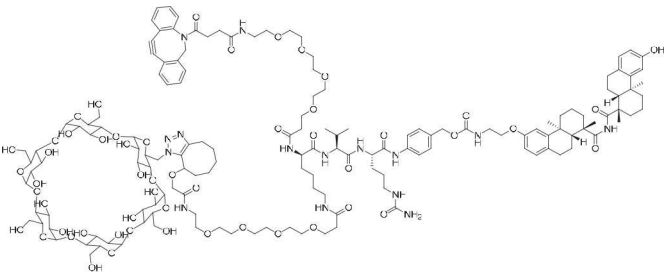
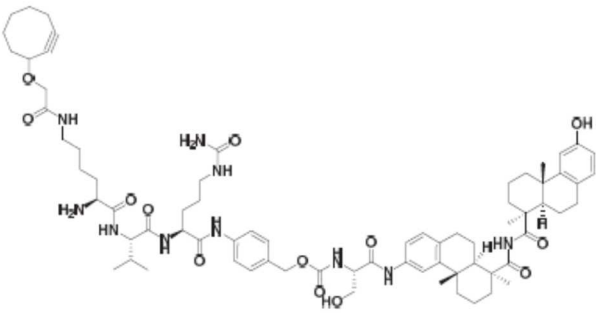
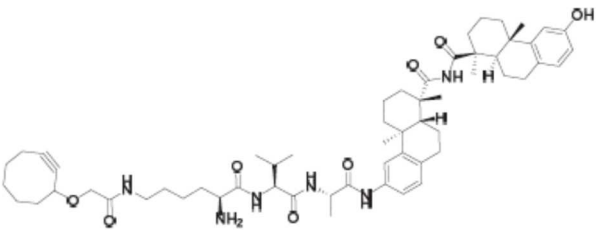
; or

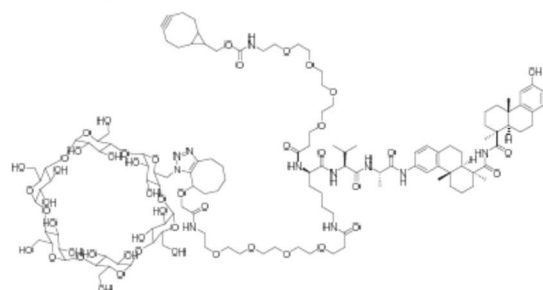
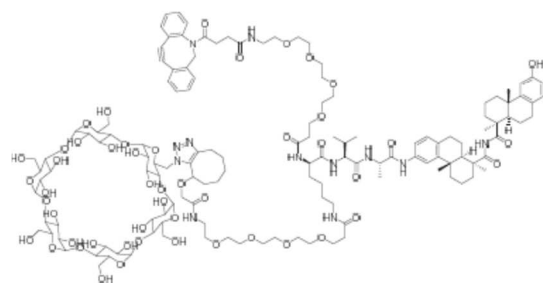
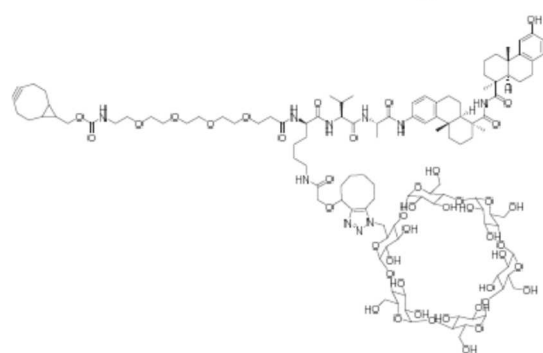
O

un regioisómero, forma estereoisomérica, o sal farmacéuticamente aceptable de este que se caracteriza porque **k** es un número entero de uno a cuatro.

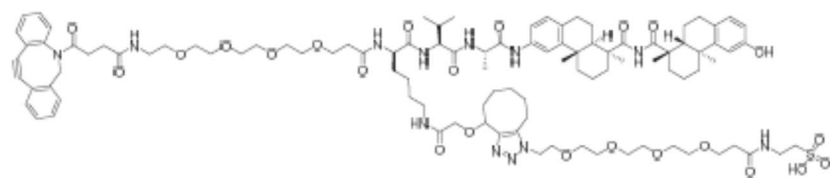
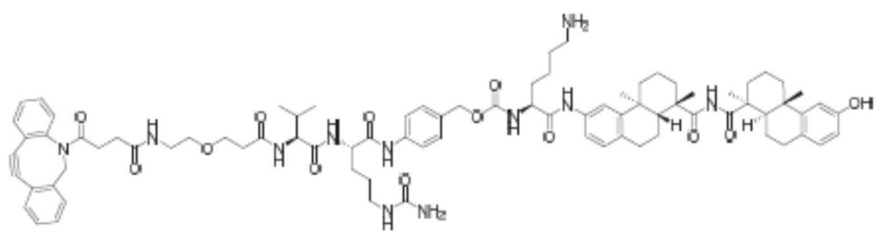
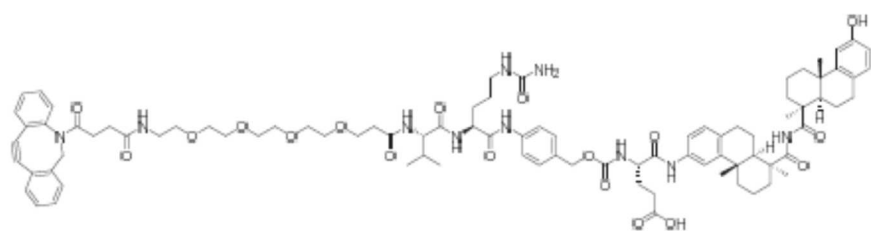
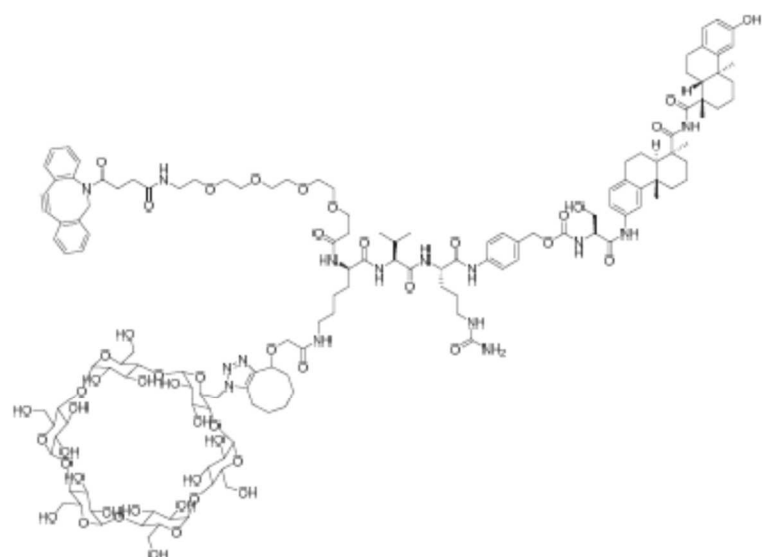
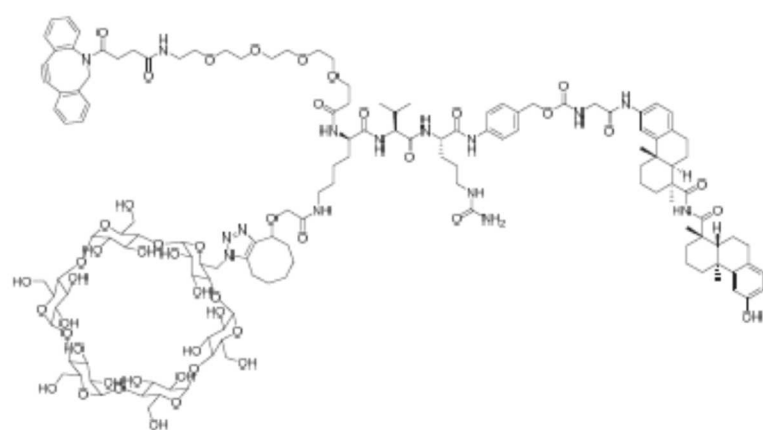
20. El compuesto de la reivindicación 1, que comprende **BA** unido a un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por

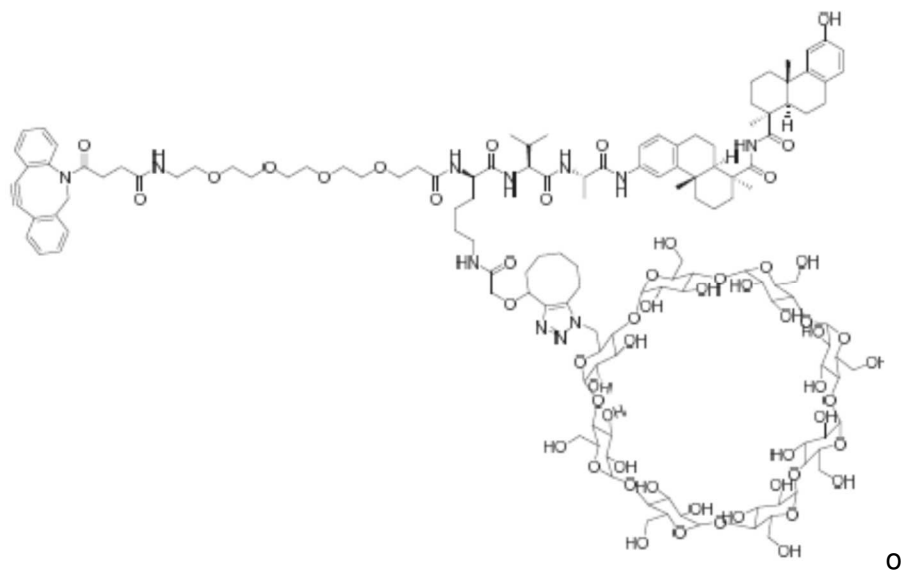
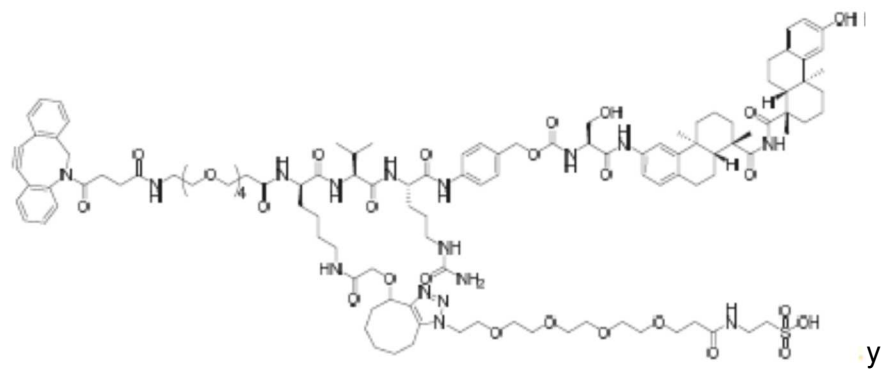






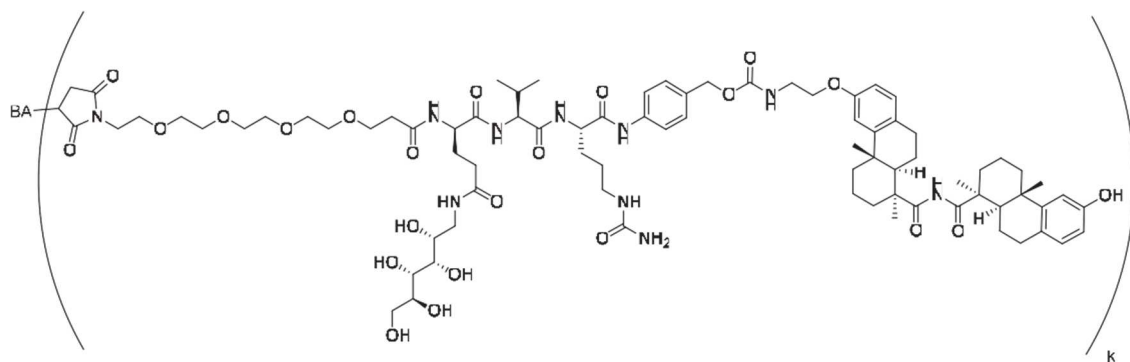
OH

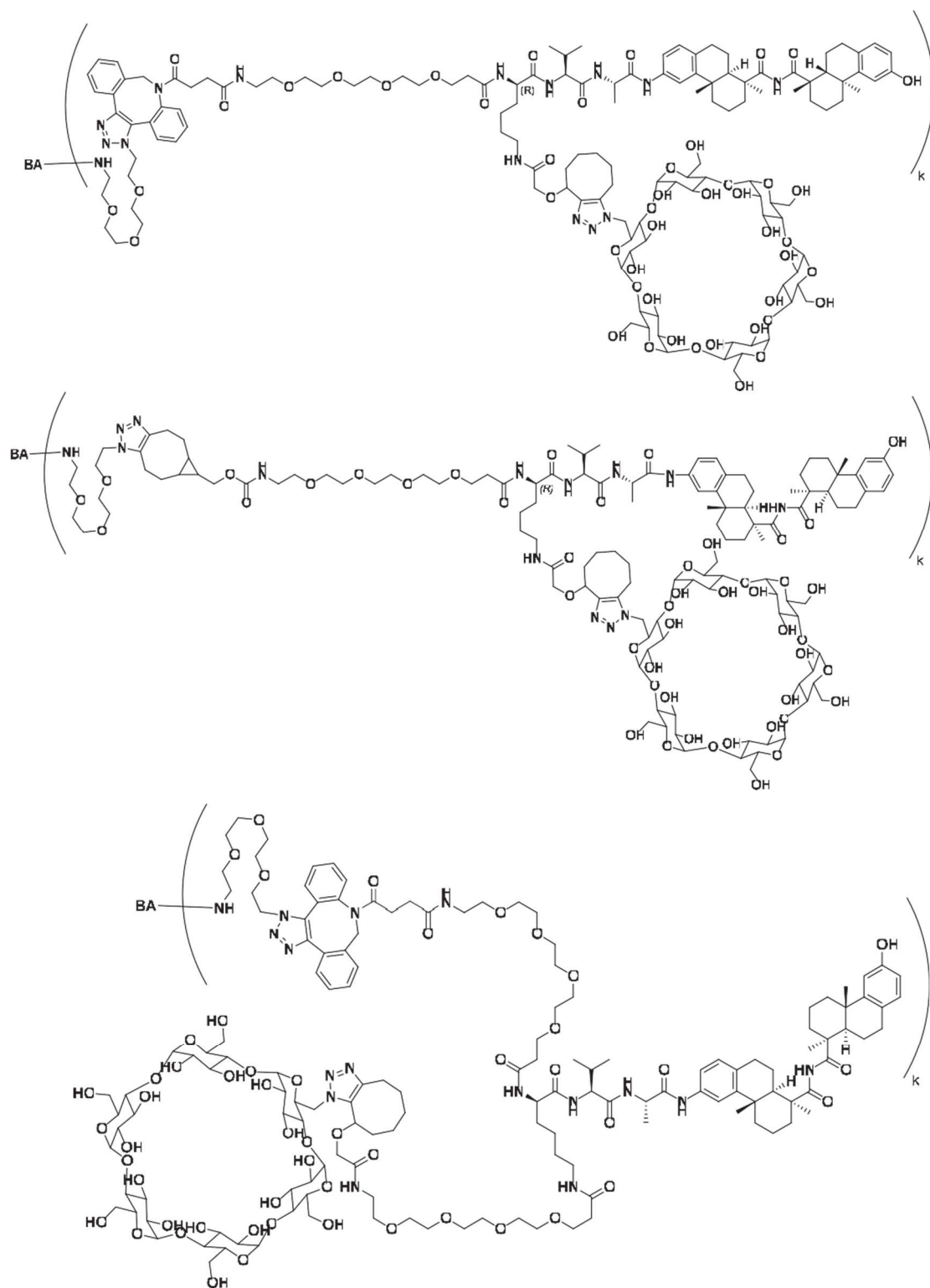


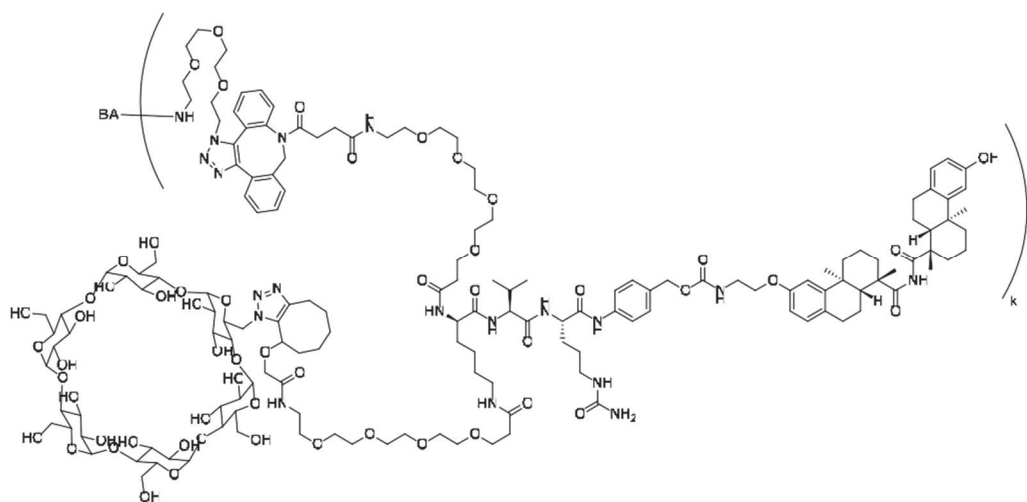
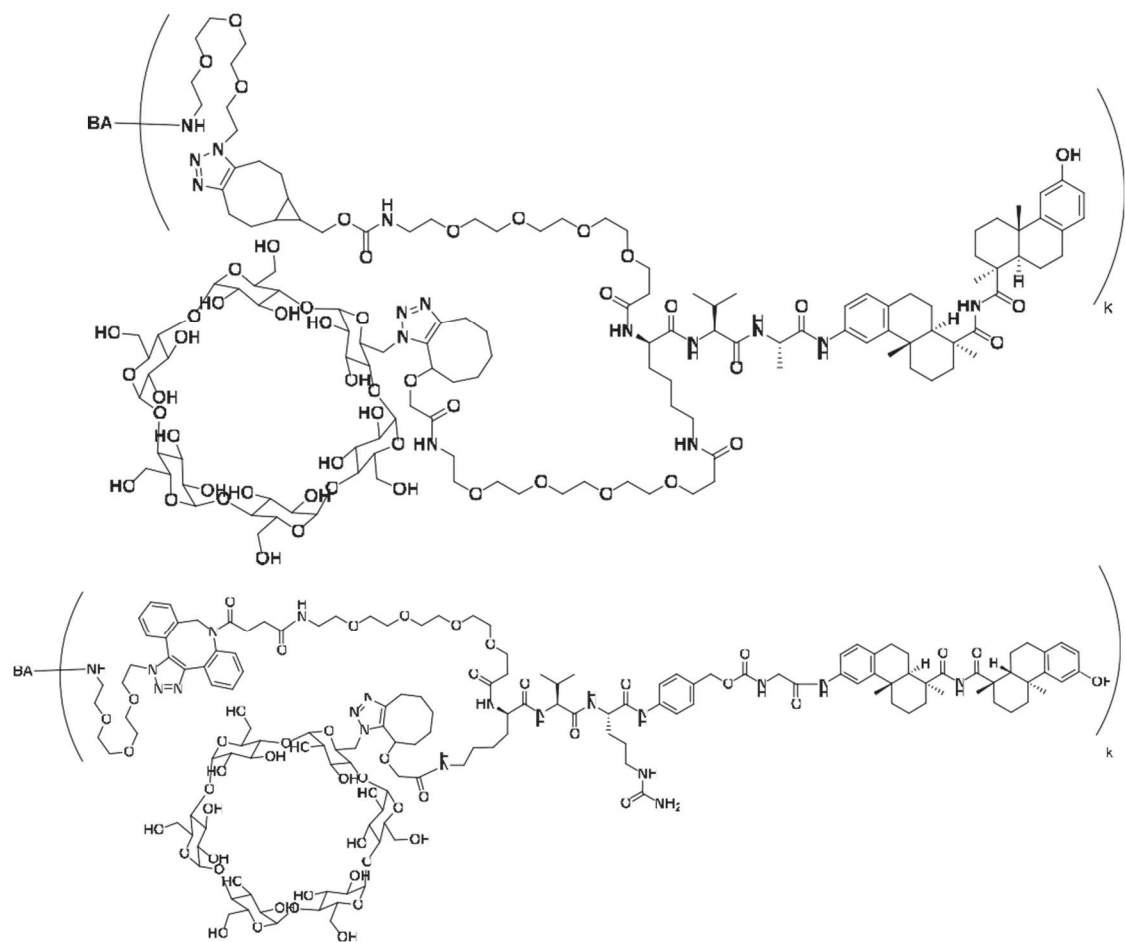


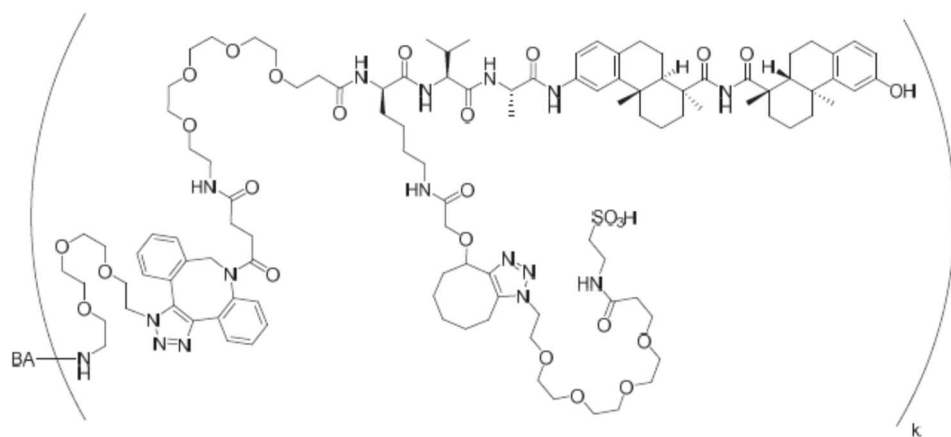
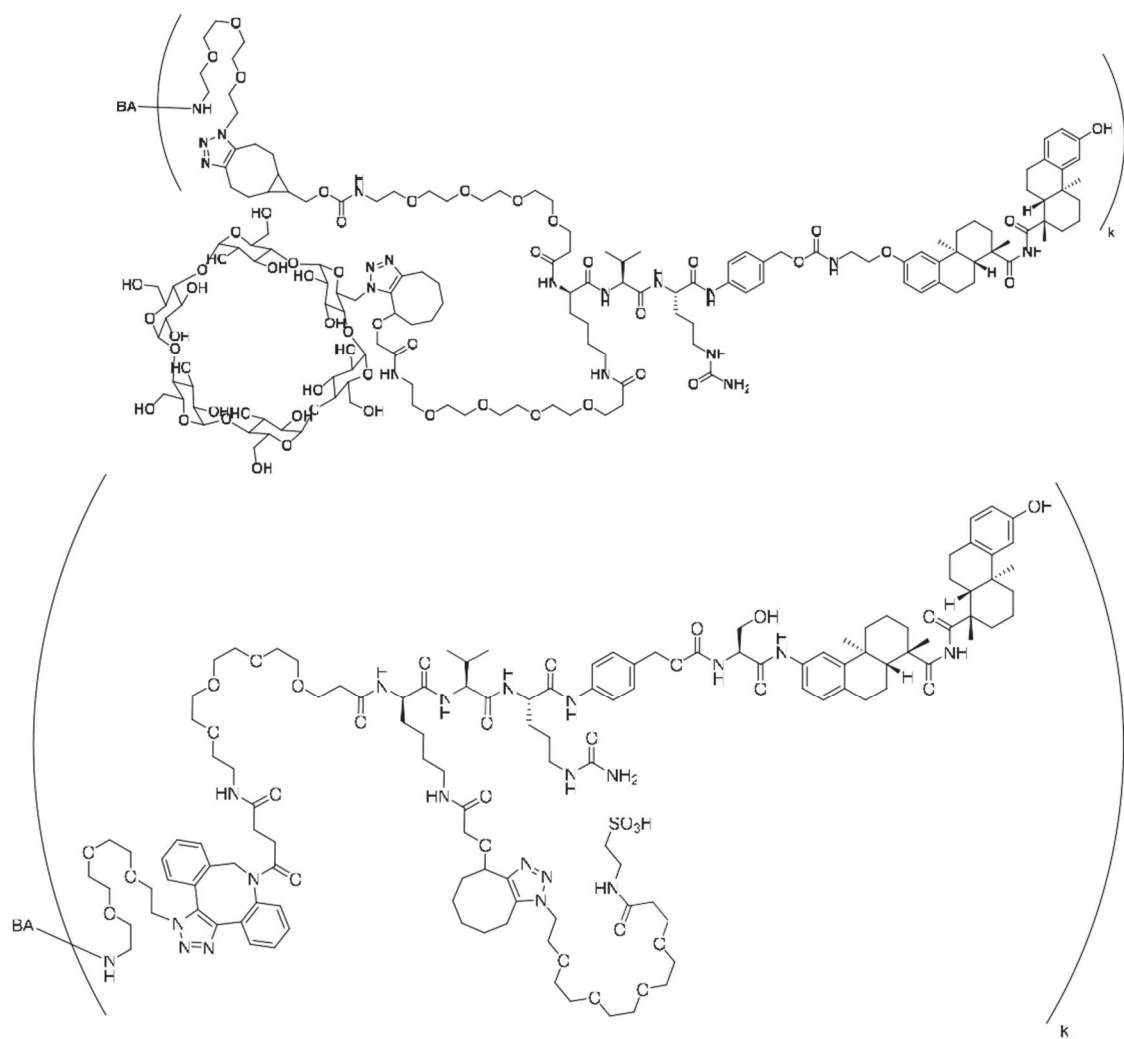
un regioisómero, forma estereoisomérica, o sal farmacéuticamente aceptable de este; que se caracteriza porque **k** es un número entero de uno a cuatro.

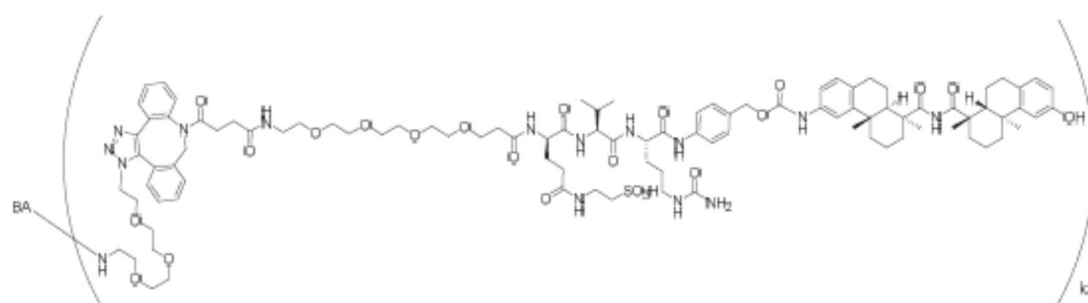
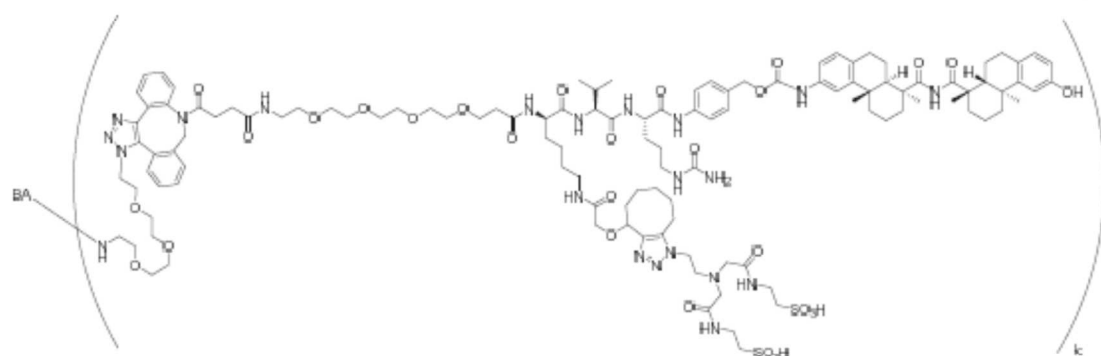
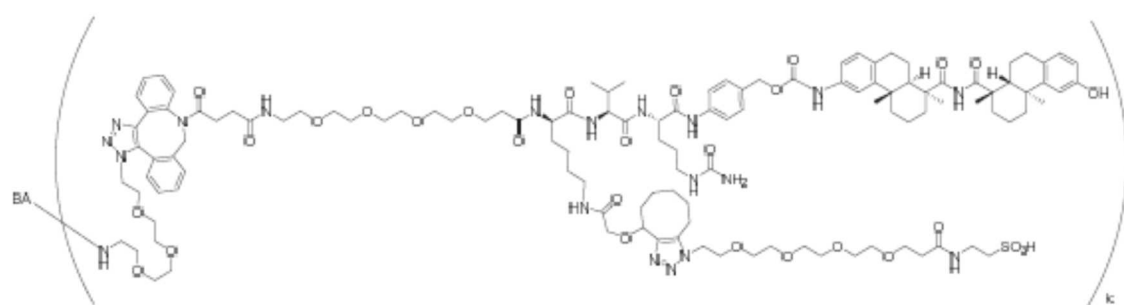
21. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo compuesto por

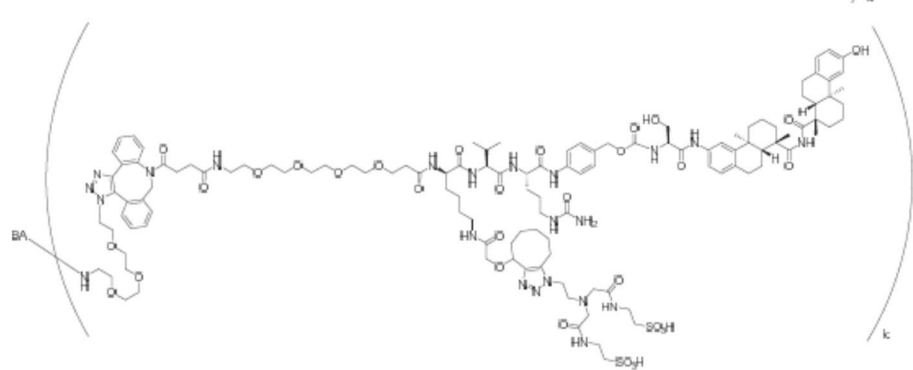
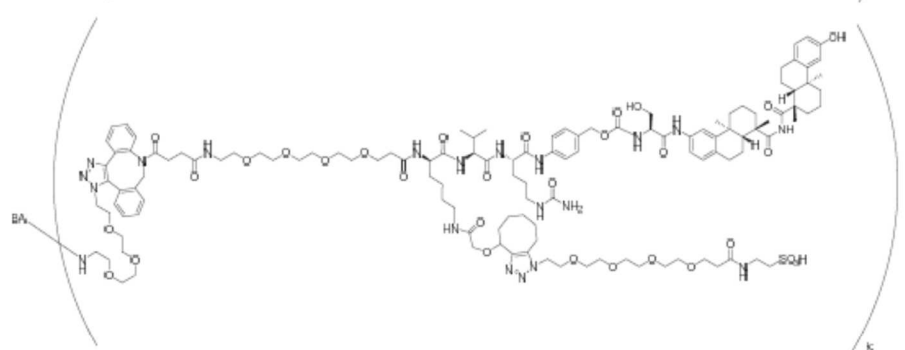
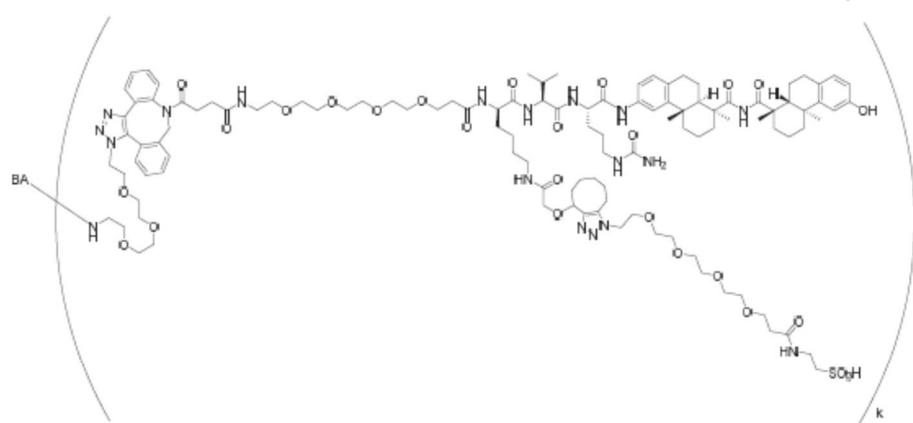
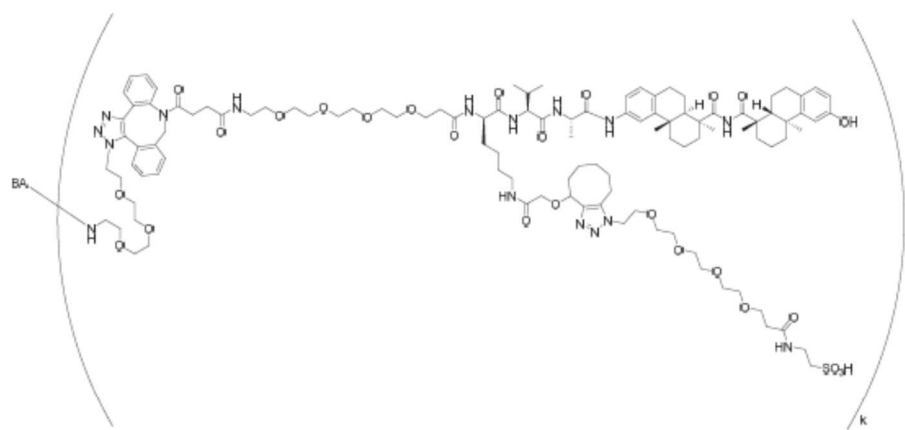


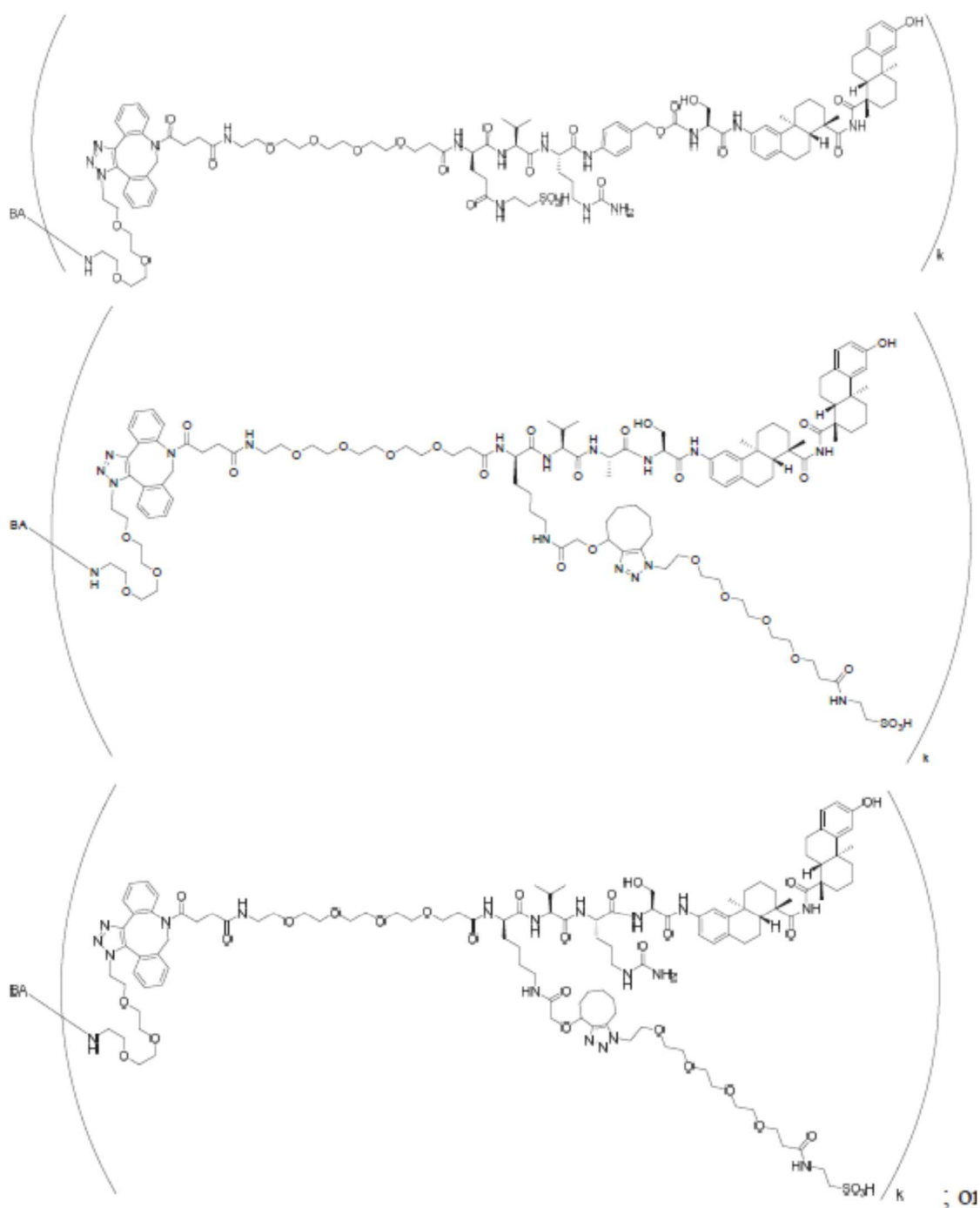












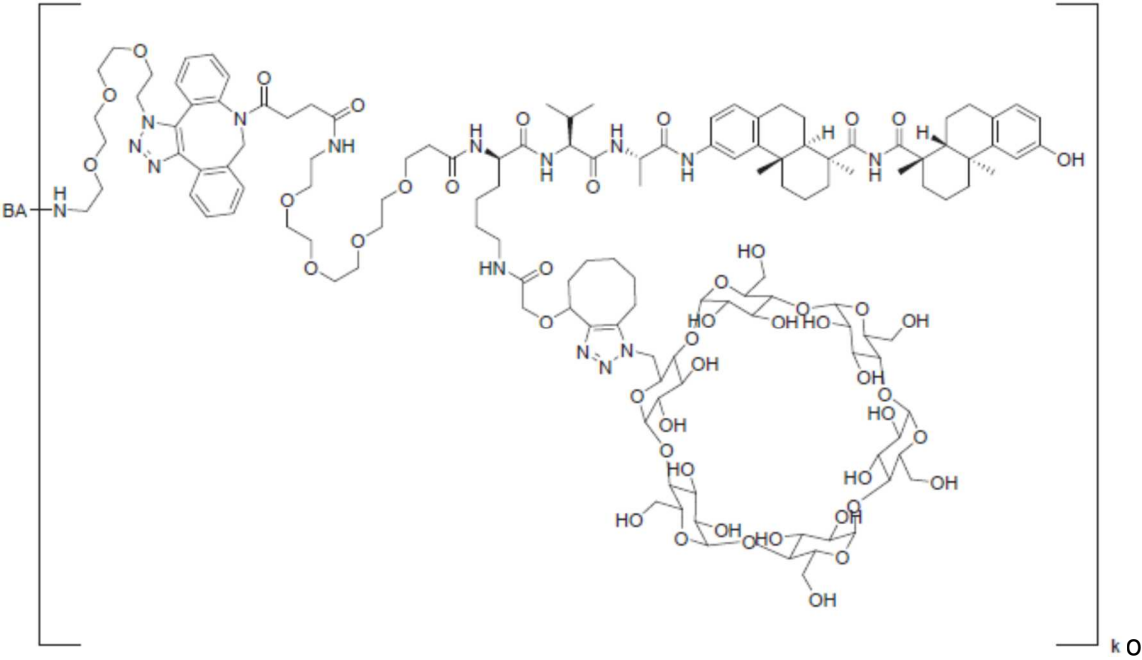
un regioisómero, forma estereoisomérica, o sal farmacéuticamente aceptable de este; que se caracteriza porque **k** es un número entero de uno a cuatro.

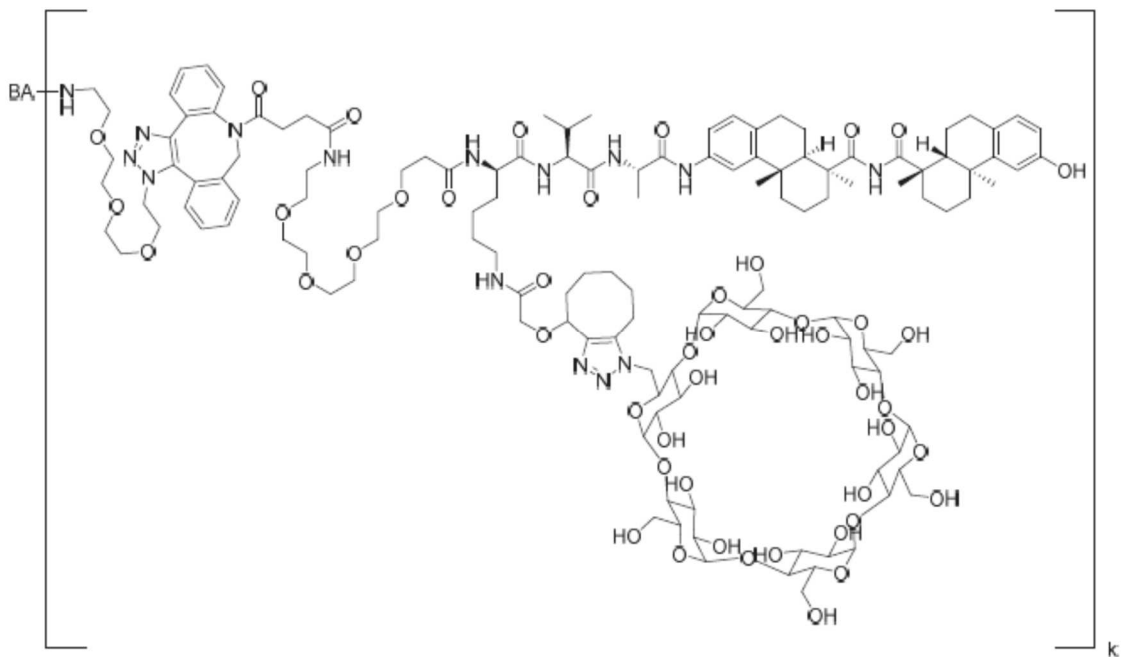
22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11-21, que se caracteriza porque **k** es dos.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, que se caracteriza porque **k** es cuatro.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, que se caracteriza porque **BA** es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que tiene especificidad de unión por HeR2 o PRLR.

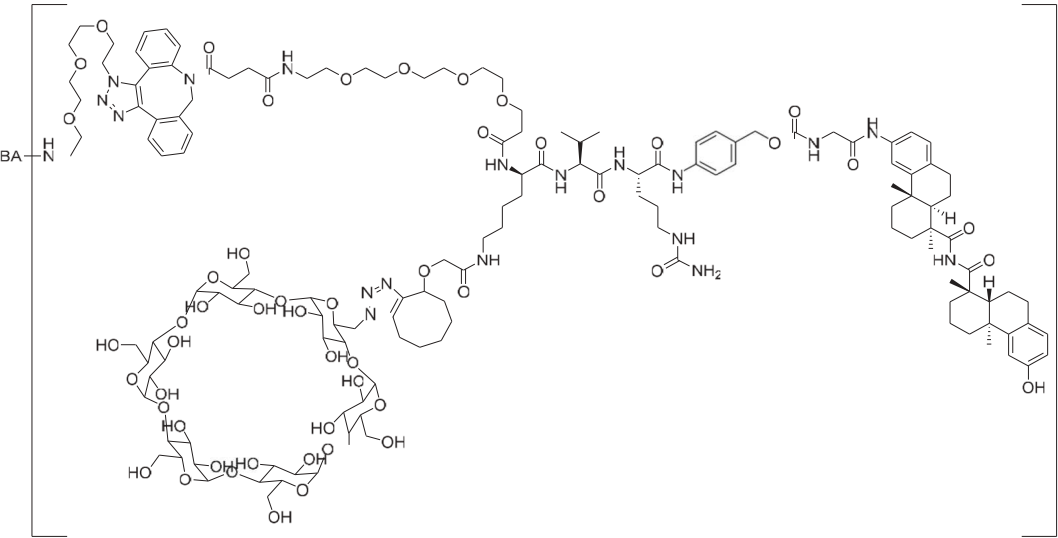
25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, que se caracteriza porque **BA** es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que tiene especificidad de unión por MSR1.
26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, que se caracteriza porque **BA** es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este unido a través de uno o más residuos de N295.
27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, que se caracteriza porque **BA** es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este unido a través de uno o más residuos de Q295 y N297Q.
28. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura





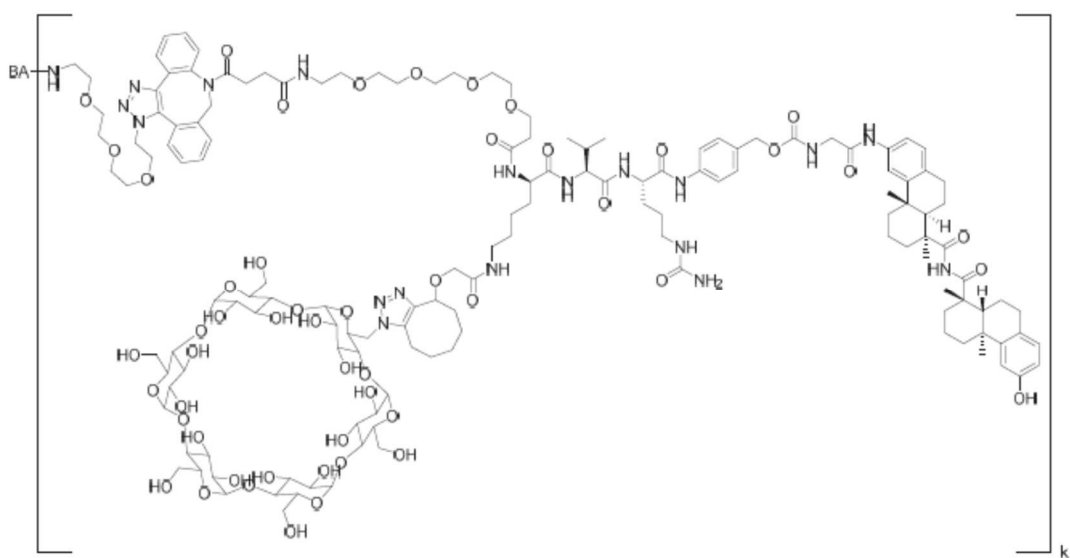
que se caracteriza porque **BA** es un agente aglutinante; y **k** es un número entero de uno a treinta.

29. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



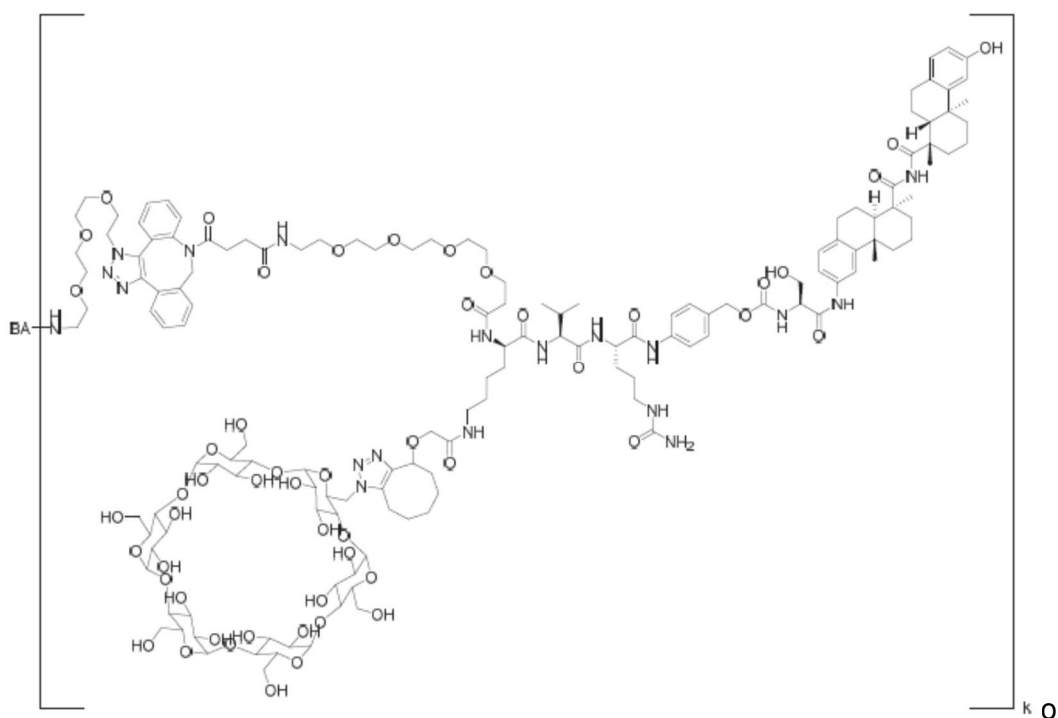
O

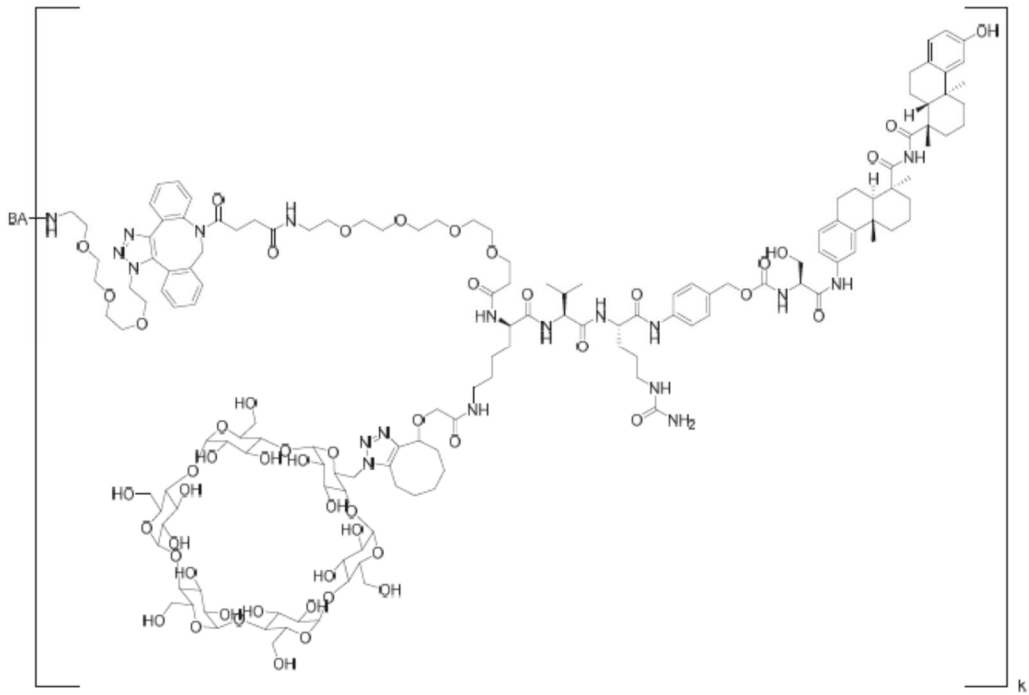
k



que se caracteriza porque **BA** es un agente aglutinante; y **k** es un número entero de uno a treinta.

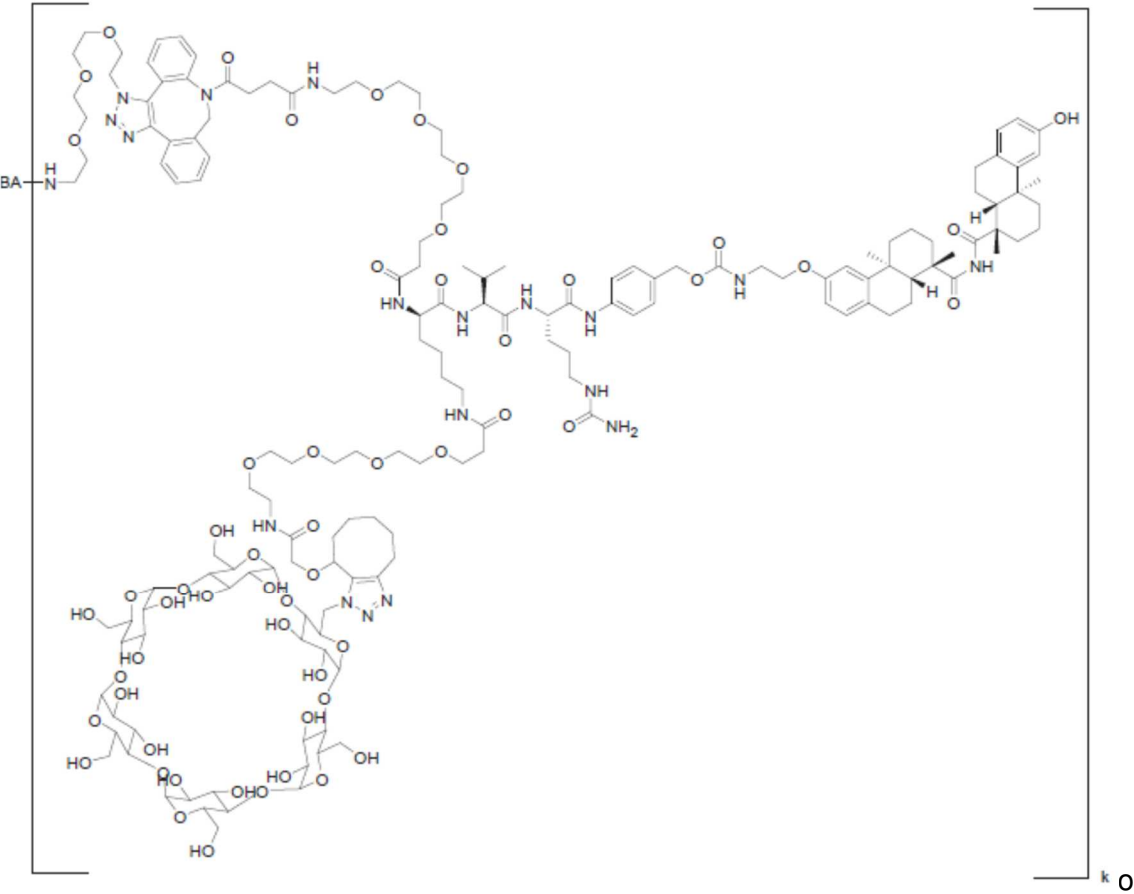
30. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura

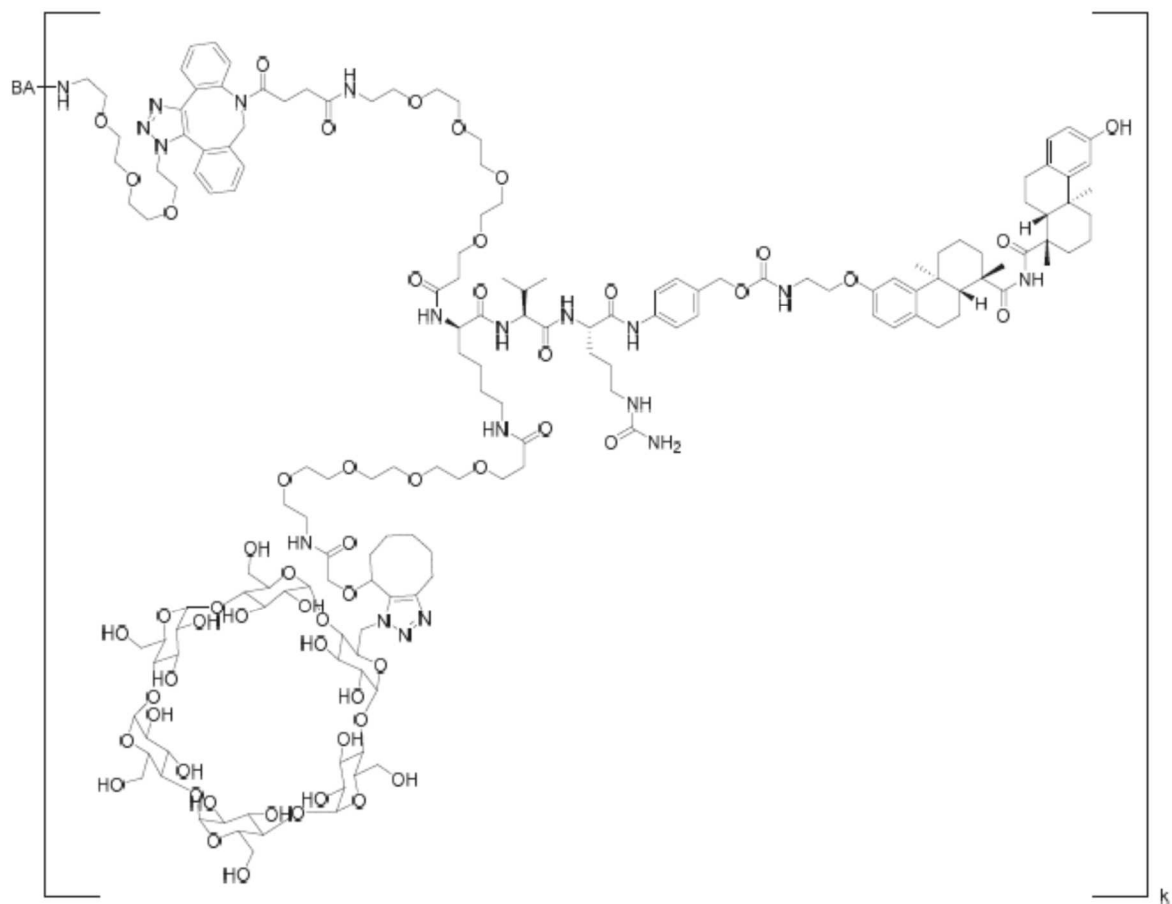




que se caracteriza porque **BA** es un agente aglutinante; y **k** es un número entero de uno a treinta.

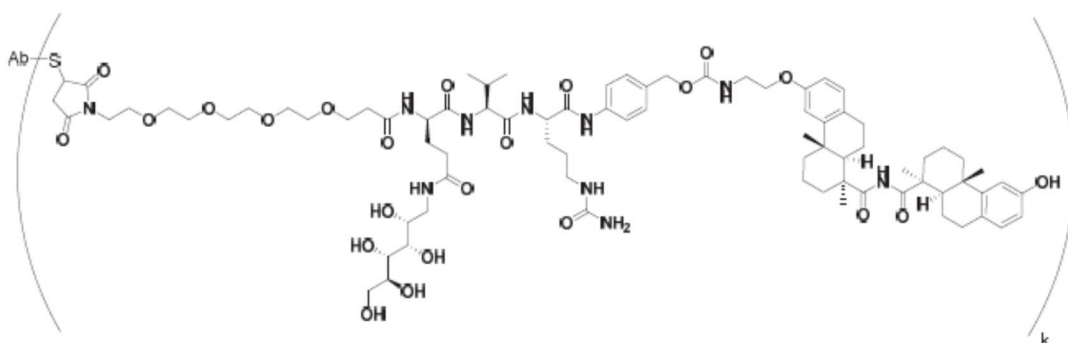
31. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



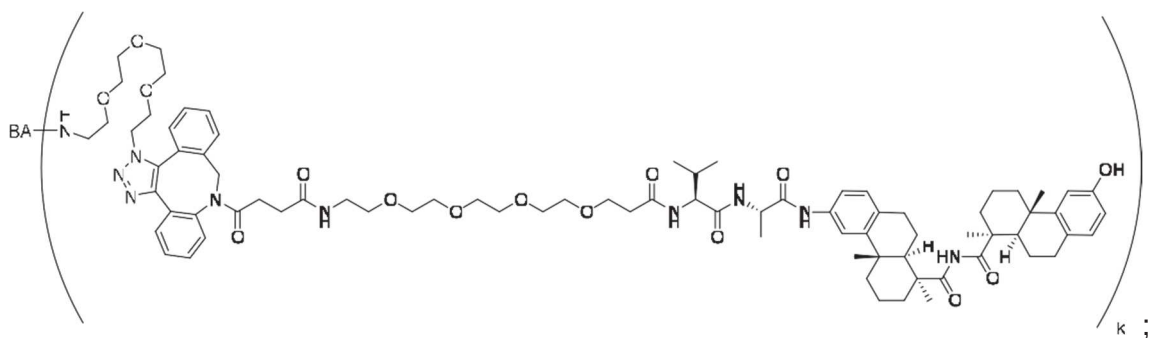


que se caracteriza porque BA es un agente aglutinante; y k es un número entero de uno a treinta.

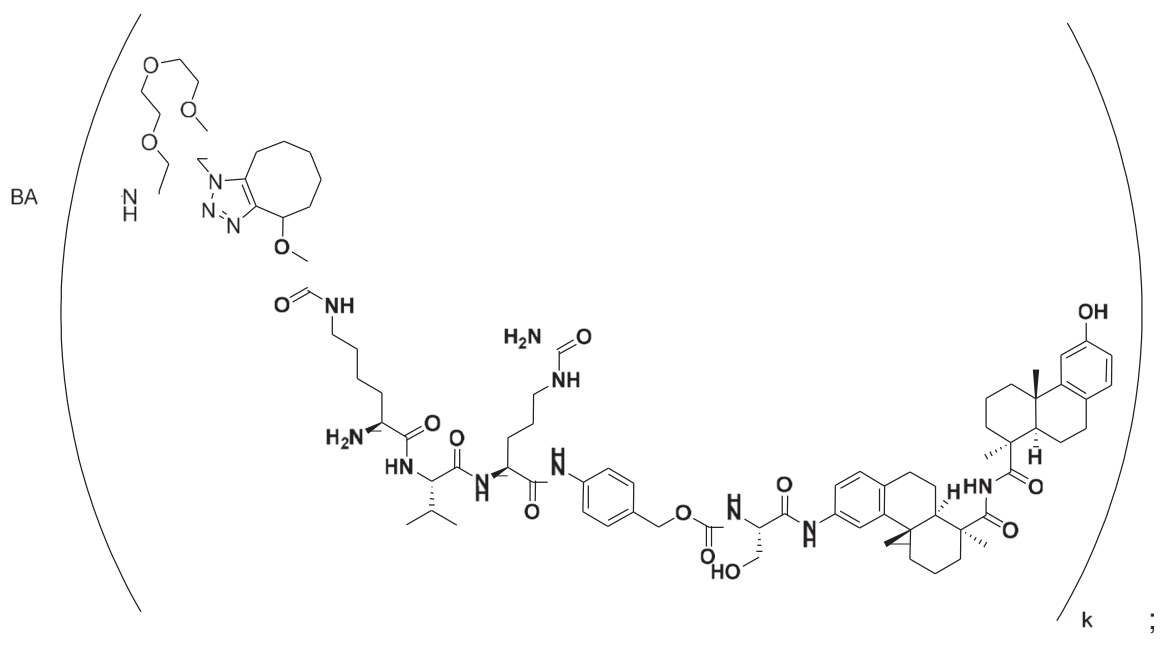
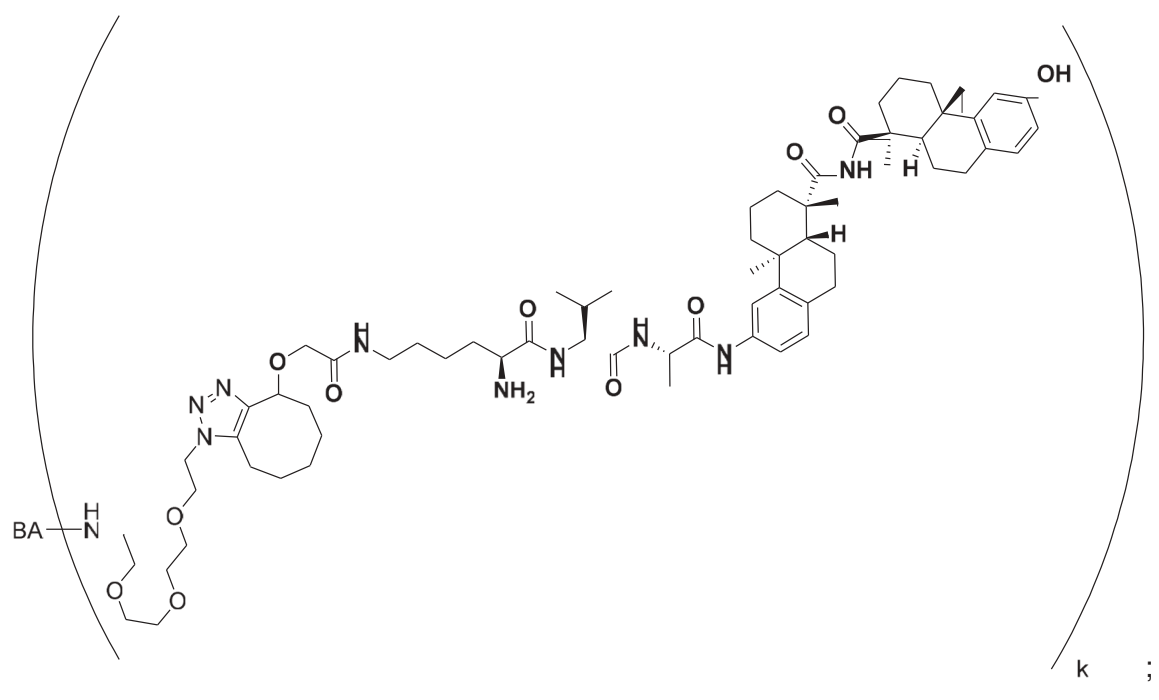
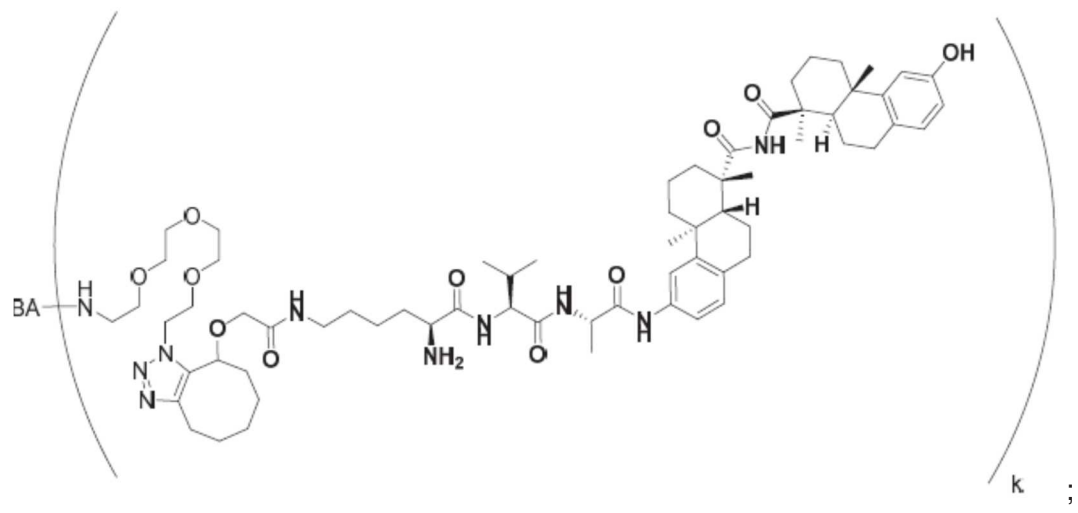
32. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo compuesto por

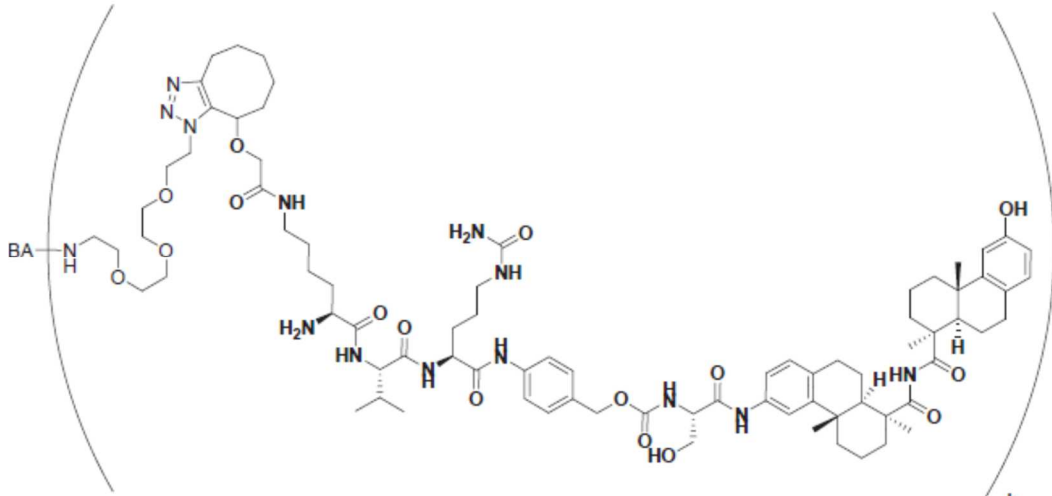


;

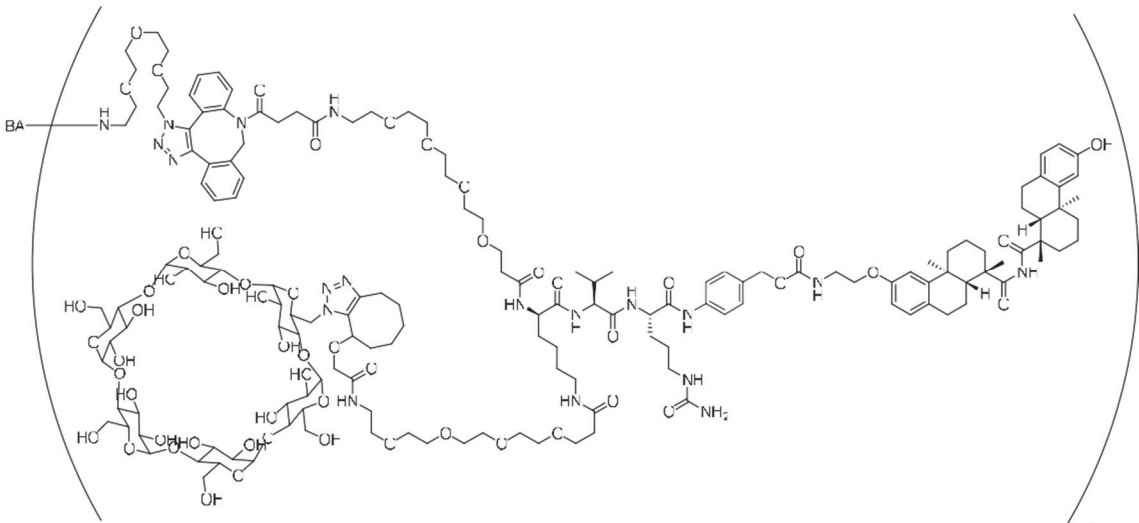






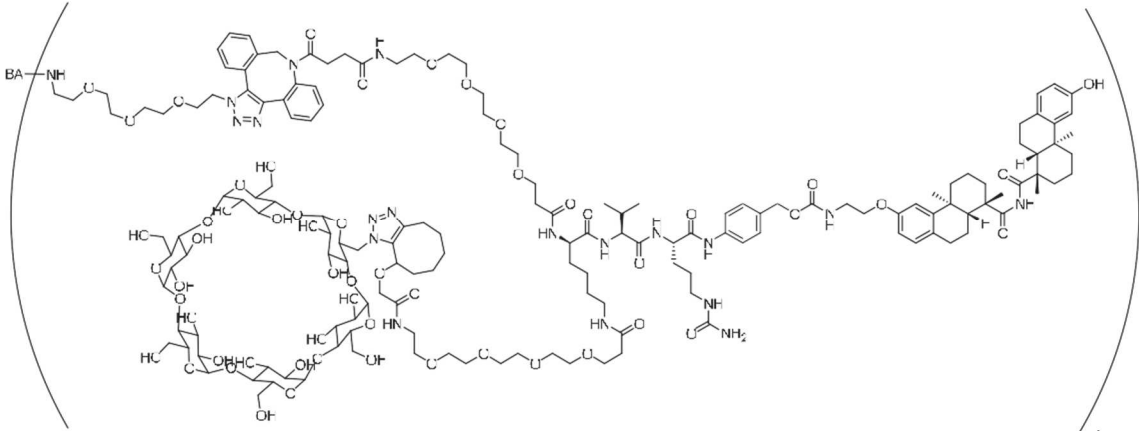


;



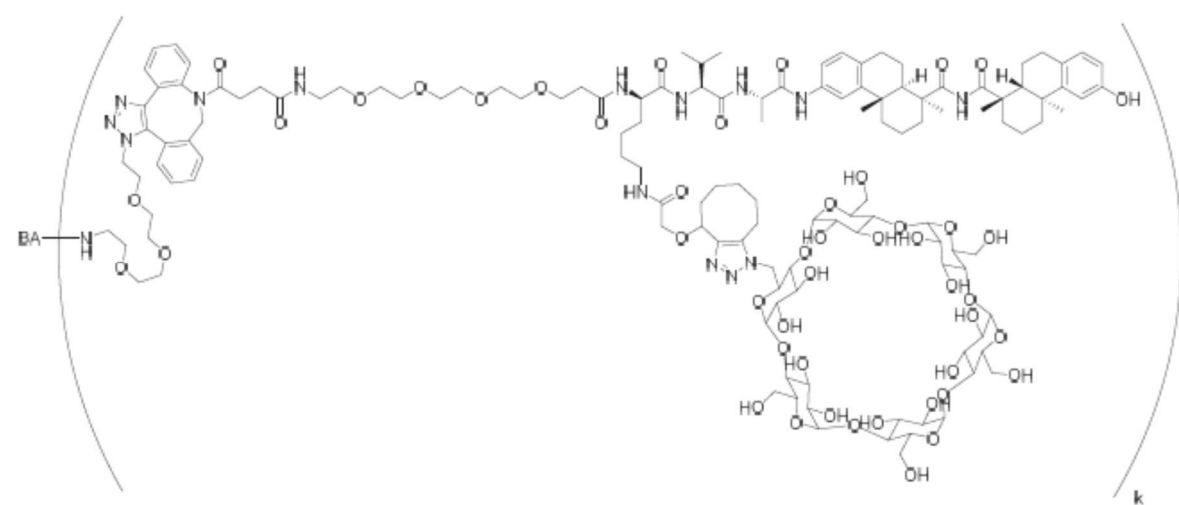
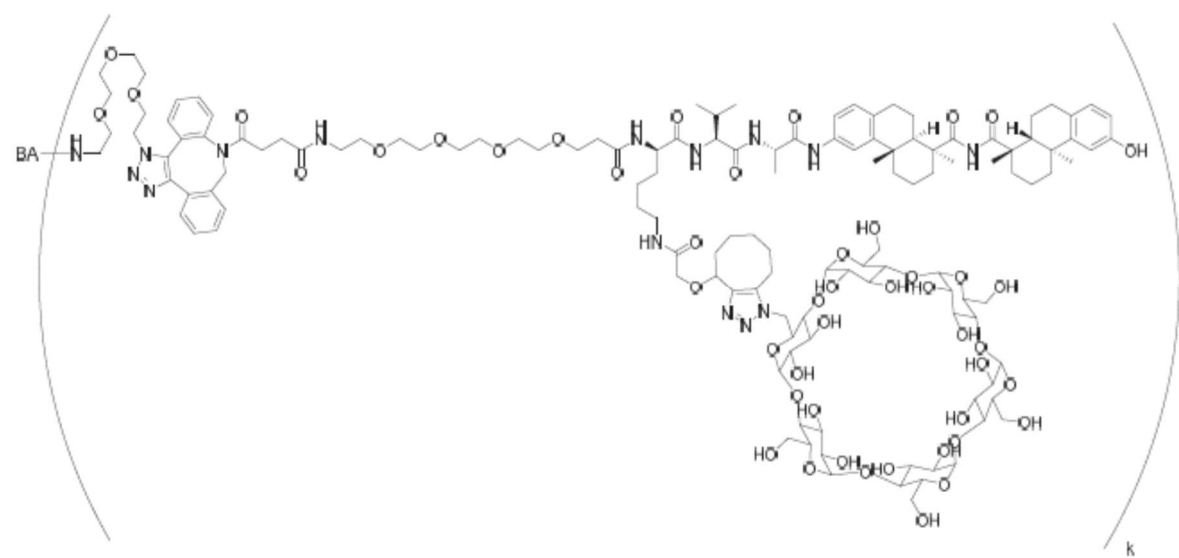
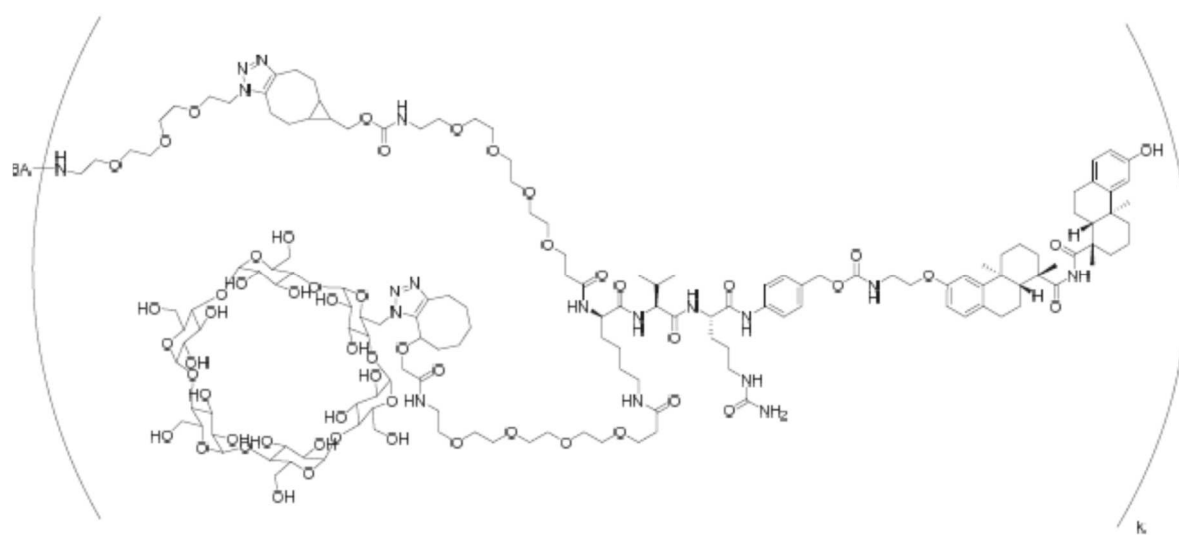
k

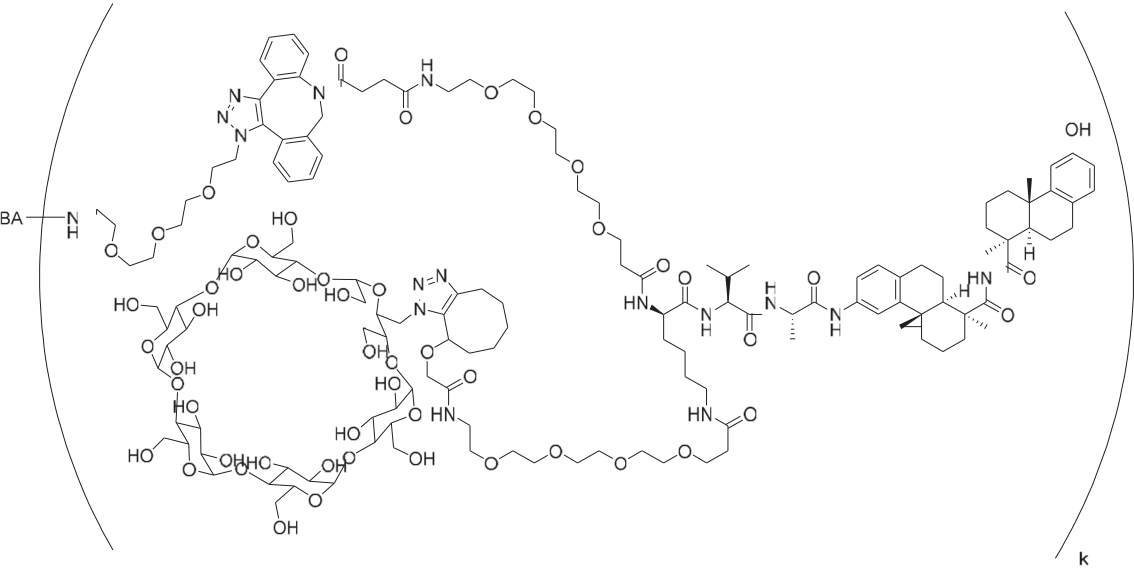
;



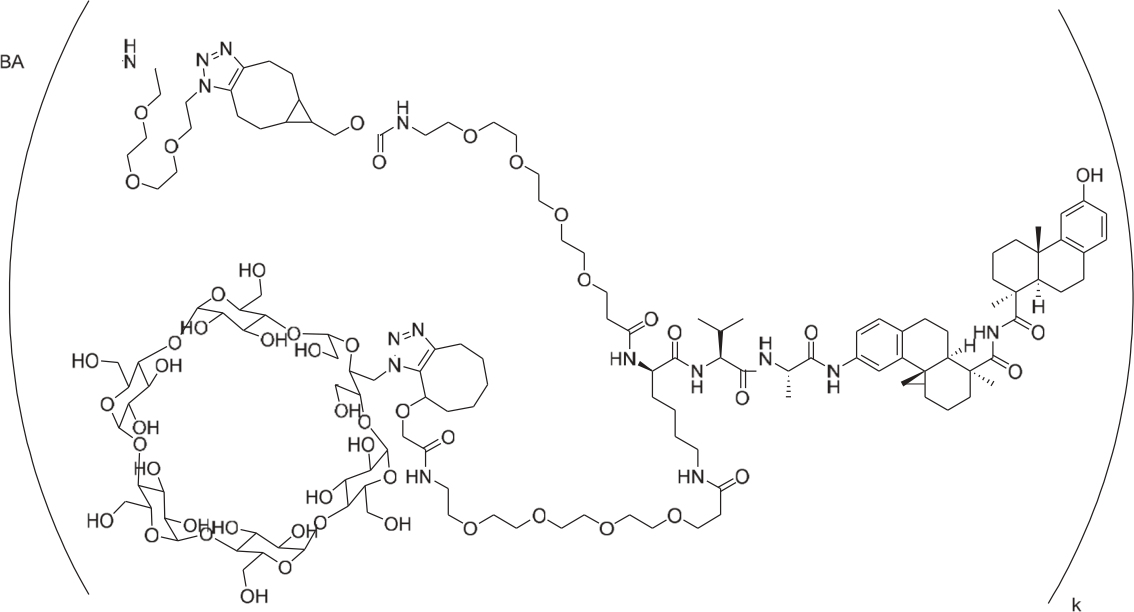
k

;

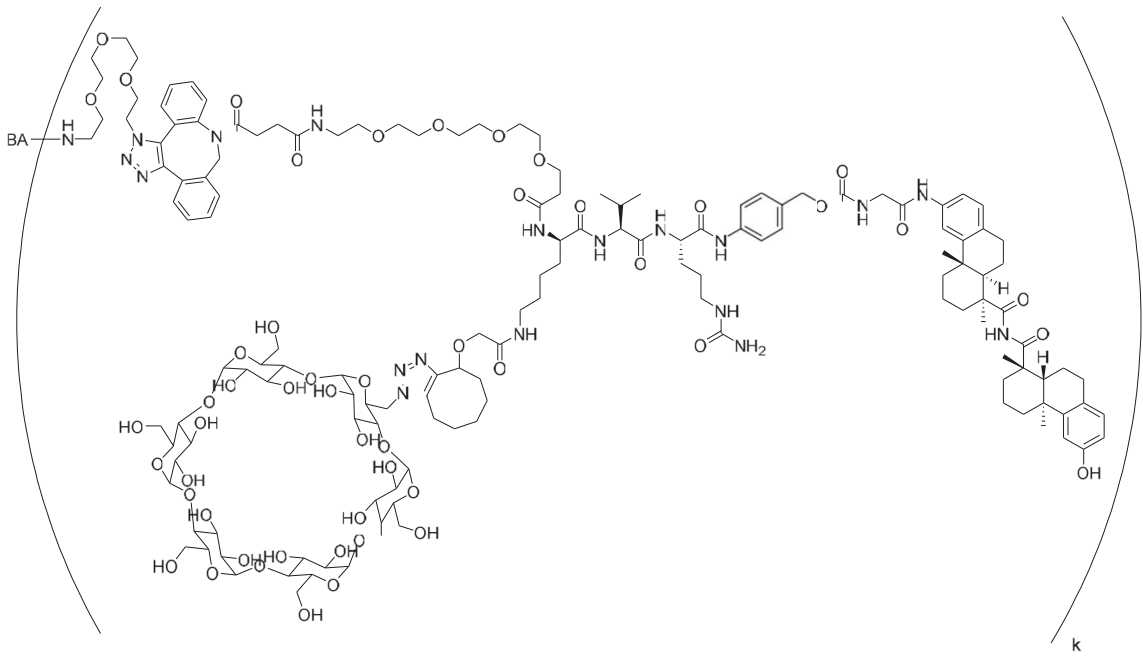




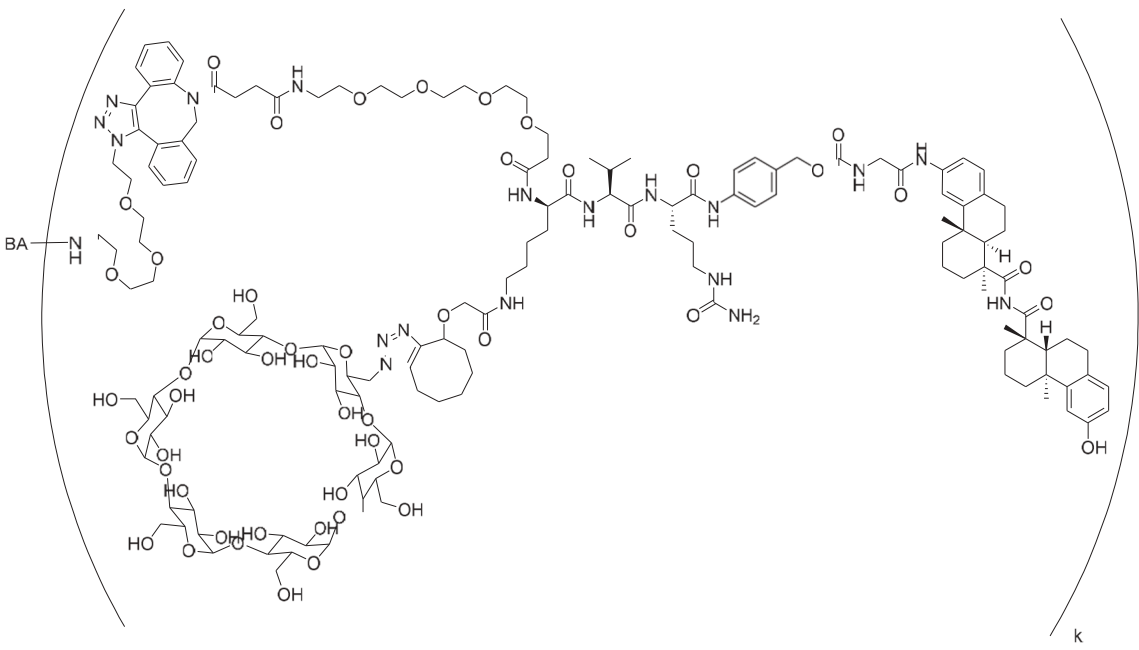
;



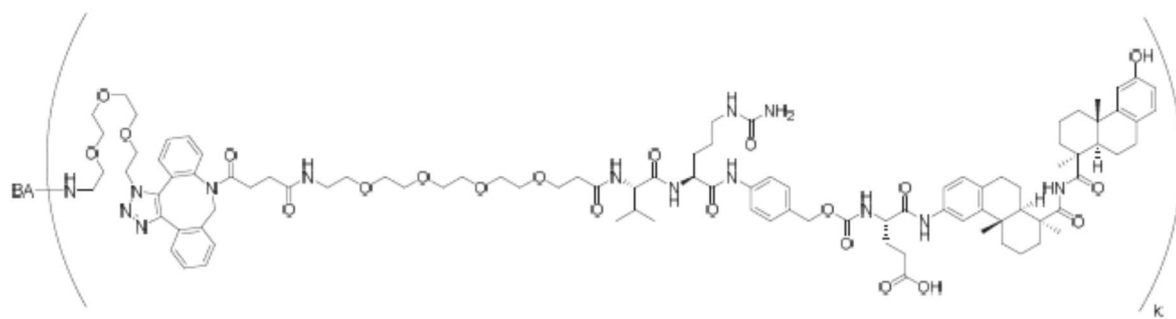
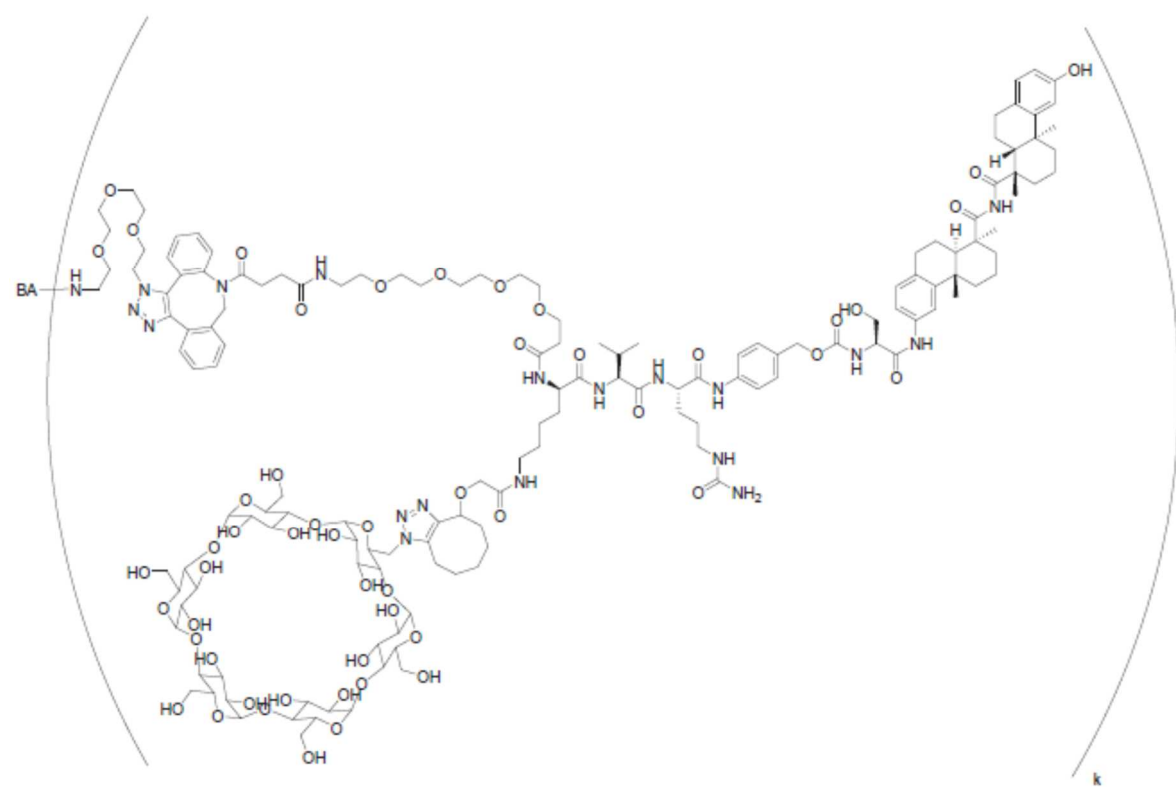
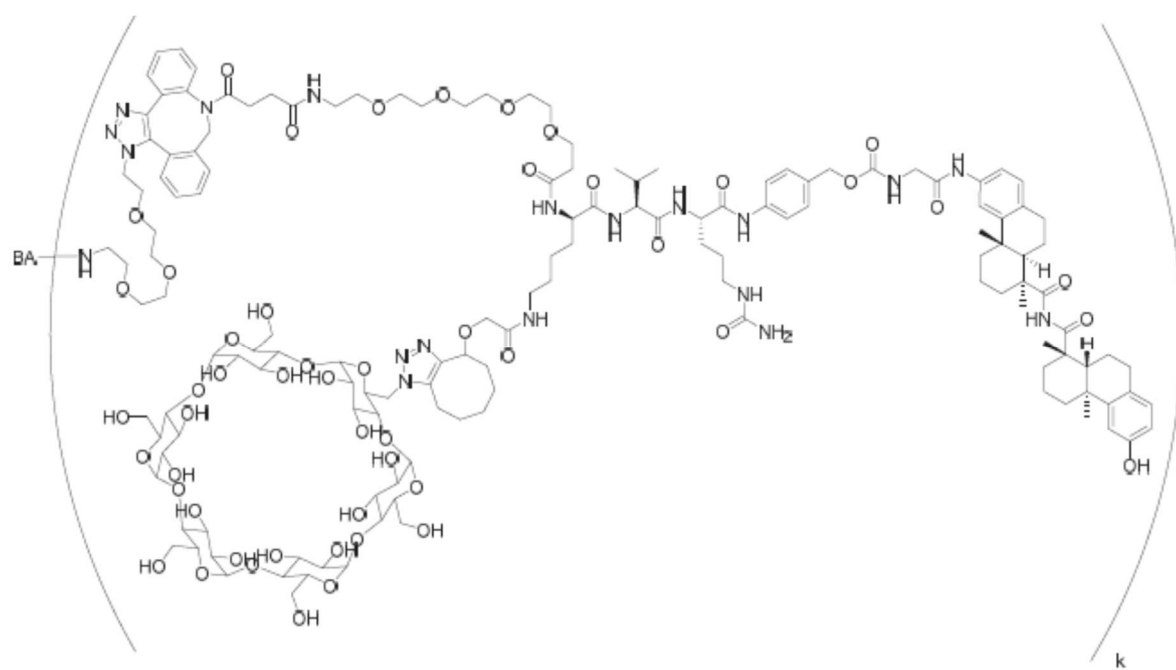
;

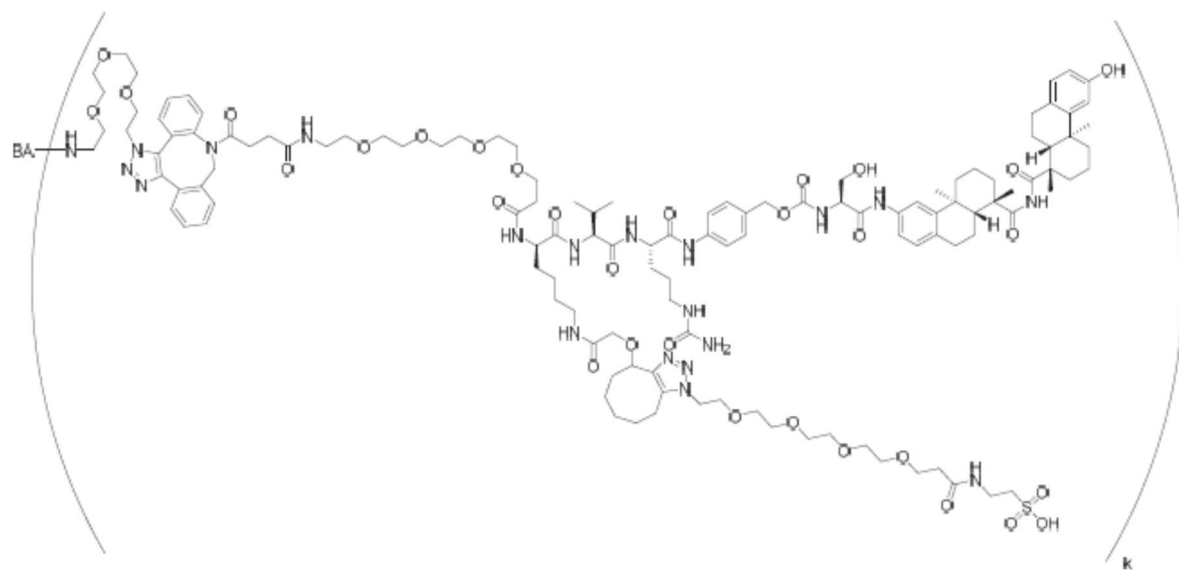


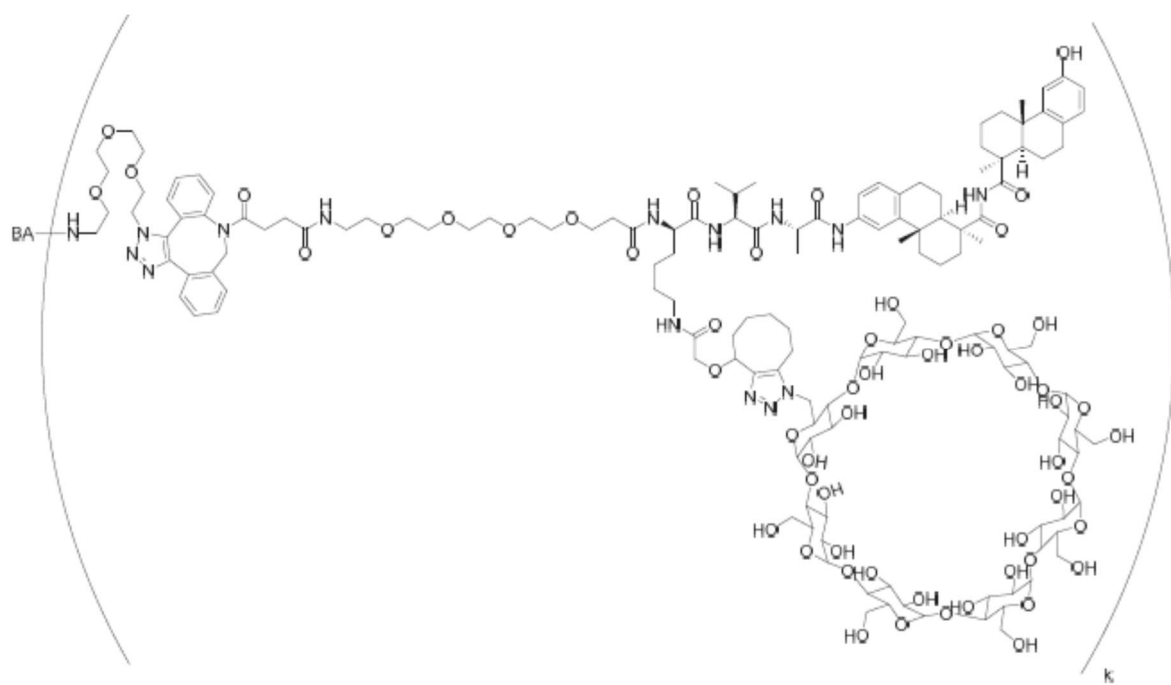
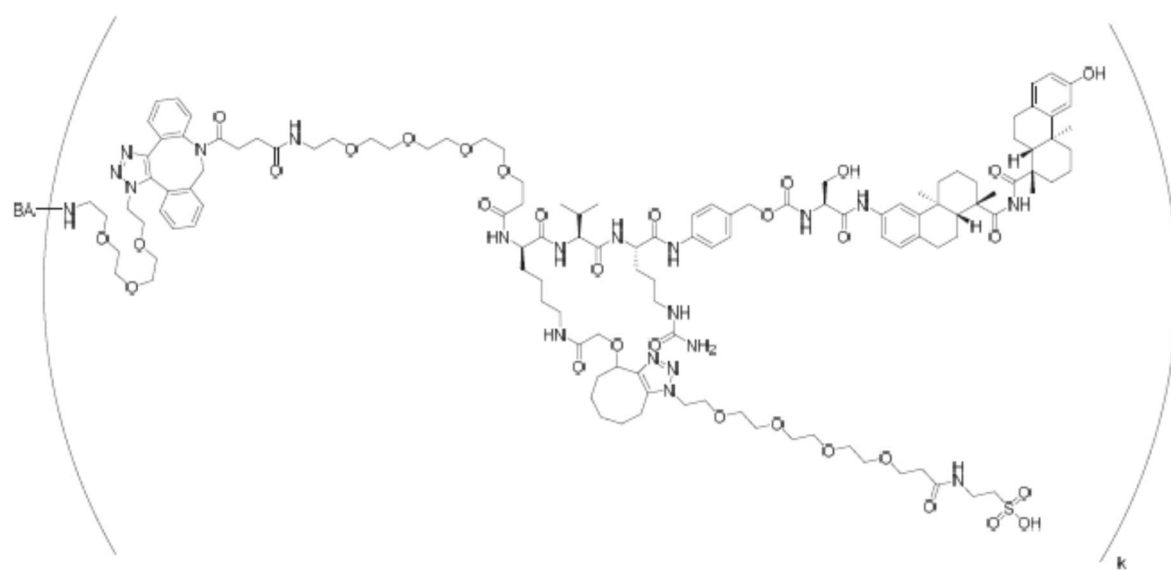
;

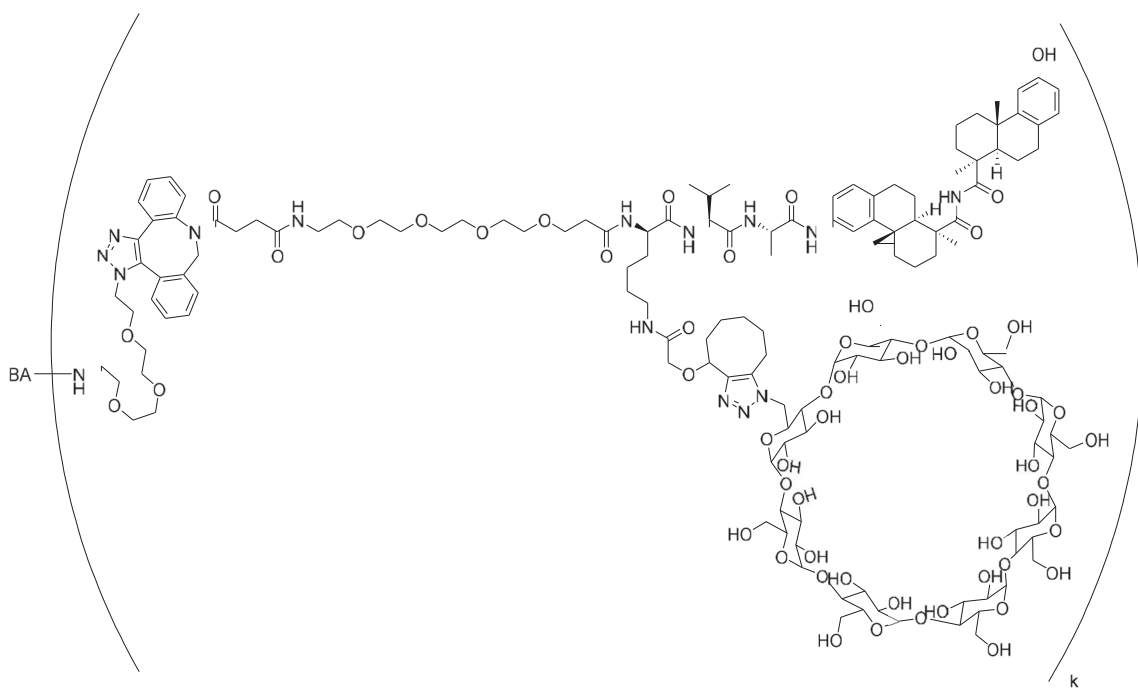


;



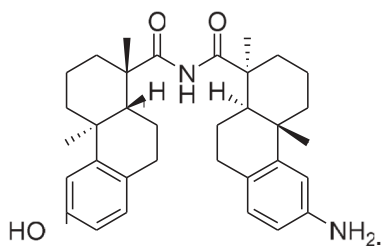




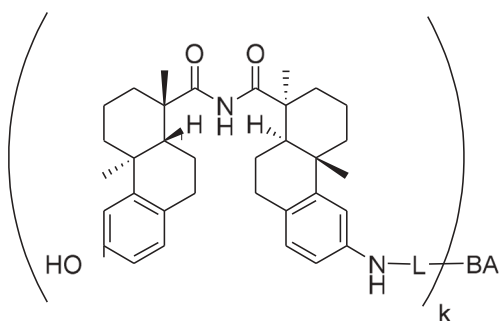


o un regioisómero, forma estereoisomérica, o sal farmacéuticamente aceptable de estos, que se caracteriza porque **k** es un número entero de uno a cuatro.

33. El compuesto de la reivindicación 1, que comprende **BA** unido a través de un enlazador **L** a un compuesto de la fórmula siguiente



34. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula



35. El compuesto de la reivindicación 1, que se caracteriza porque **BA** es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este conjugado a un compuesto primario de amina en un residuo de glutamina, y **L** está unido a **BA** a través del compuesto primario de aminas.
36. El compuesto de la reivindicación 35, que se caracteriza porque el compuesto primario de amina comprende un grupo PEG divalente.
37. El compuesto de la reivindicación 35, que se caracteriza porque el compuesto primario

de amina es $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-(\text{CH}_2)_2-\text{N}_3$.

38. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37 y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.