

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno que se une a proteína CCR7 humana, donde el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno tiene reducida o nula función efectora significativa en comparación con un anticuerpo de tipo silvestre del mismo isotipo.

2. El anticuerpo de la reivindicación 1, donde el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno tiene un nivel reducido, o ningún nivel significativo, de actividad de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC).

3. El anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, donde el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno comprende una región Fc silenciada.

4. El anticuerpo de la reivindicación 3, donde el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno comprende una mutación en la región Fc seleccionada de: D265A; P329A; P329G; N297A; D265A y P329A; D265A y N297A; L234 y L235A; P329A, L234A y L235A; y P329G, L234A y L235A.

5. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1–4, donde el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno no tiene actividad de muerte celular significativa.

6. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1–5, donde el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno se une con mayor afinidad a células que expresan niveles más altos de CCR7, que a células que expresan niveles más bajos de CCR7.

7. El anticuerpo de la reivindicación 6, donde el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno se une con mayor afinidad a células de cáncer que expresan niveles más altos de CCR7 que las células normales que expresan niveles más bajos de CCR7.

8. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1–7, donde el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno no agota significativamente células hematopoyéticas normales que expresan CCR7.

9. Un anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno que se une a CCR7, que comprende:

a. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Pesada 1) de SEQ ID NO: 1, una HCDR2 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Pesada 2) de SEQ ID NO: 2, y una

HCDR3 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Pesada 3) de SEQ ID NO: 3; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Ligera 1) de SEQ ID NO: 17, una LCDR2 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Ligera 2) de SEQ ID NO: 18, y una LCDR3 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Ligera 3) de SEQ ID NO: 19;

b. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 4, una HCDR2 de SEQ ID NO: 5, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 6; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 20, una LCDR2 de SEQ ID NO: 21, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 22;

c. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 7, una HCDR2 de SEQ ID NO: 8, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 9; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 23, una LCDR2 de SEQ ID NO: 24, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 25;

d. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 10, una HCDR2 de SEQ ID NO: 11, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 12; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 26, una LCDR2 de SEQ ID NO: 27, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 28;

e. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 33, una HCDR2 de SEQ ID NO: 34, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 35; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 49, una LCDR2 de SEQ ID NO: 50, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 51;

f. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 36, una HCDR2 de SEQ ID NO: 37, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 38; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 52, una LCDR2 de SEQ ID NO: 53, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 54;

g. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 39, una HCDR2 de SEQ ID NO: 40, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 41; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 55, una LCDR2 de SEQ ID NO: 56, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 57;

h. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 42, una HCDR2 de SEQ ID NO: 43, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 44; y una región

variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 58, una LCDR2 de SEQ ID NO: 59, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 60;

i. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 65, una HCDR2 de SEQ ID NO: 66, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 67; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 81, una LCDR2 de SEQ ID NO: 82, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 83;

j. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 68, una HCDR2 de SEQ ID NO: 69, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 70; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 84, una LCDR2 de SEQ ID NO: 85, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 86;

k. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 71, una HCDR2 de SEQ ID NO: 72, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 73; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 87, una LCDR2 de SEQ ID NO: 88, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 89;

l. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 74, una HCDR2 de SEQ ID NO: 75, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 76; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 90, una LCDR2 de SEQ ID NO: 91, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 92;

m. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 596, una HCDR2 de SEQ ID NO: 597, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 598; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 612, una LCDR2 de SEQ ID NO: 613, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 614;

n. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 599, una HCDR2 de SEQ ID NO: 600, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 601; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 615, una LCDR2 de SEQ ID NO: 616, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 617;

o. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 602, una HCDR2 de SEQ ID NO: 603, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 604; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 618, una LCDR2 de SEQ ID NO: 619, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 620; o

p. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 605, una HCDR2 de SEQ ID NO: 606, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 607; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 621, una LCDR2 de SEQ ID NO: 622, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 623.

10. Un anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno que se une a CCR7 que comprende:

a. una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

b. una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61;

c. una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93; o

d. una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 608, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 624.

11. Un anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno que se une a CCR7 que comprende:

a. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31;

b. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63;

c. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95;
o

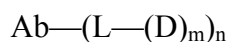
d. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 610, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 626.

12. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1–11, donde el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno comprende una o más sustituciones de cisteína.

13. El anticuerpo de la reivindicación 12, donde el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno comprende una o más sustituciones de cisteína seleccionadas de S152C, S375C, o ambas S152C y S375C de la cadena pesada del anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno, donde la posición es numerada de acuerdo con el sistema EU.

14. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1–13, donde dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

15. Un conjugado de anticuerpo y fármaco que comprende la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; donde

Ab es un anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14;

L es un enlazador;

D es un resto de fármaco;

m es un número entero de 1 a 8; y

n es un número entero de 1 a 12.

16. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 15, donde dicho m es 1.

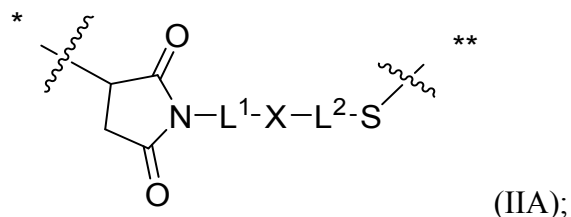
17. El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, donde dicho n es alrededor de 3 a alrededor de 4.

18. El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15–17, donde dicho enlazador se selecciona del grupo que consiste en un enlazador escindible, un enlazador no escindible, un enlazador hidrófilo, un enlazador procargado, y un enlazador a base de ácido dicarboxílico.

19. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 18, donde el enlazador deriva de un reactivo de reticulación seleccionado del grupo que consiste en N-succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato (SPDP), N-succinimidil 4-(2-piridilditio)pentanoato (SPP), N-succinimidil 4-(2-piridilditio)butanoato (SPDB), N-succinimidil-4-(2-piridilditio)-2-sulfo-butanoato (sulfo-SPDB), N-succinimidil yodoacetato (SIA), N-succinimidil(4-yodoacetil)aminobenzoato (SIAB), maleimida PEG

NHS, N-succinimidil 4-(maleimidometil) ciclohexanocarboxilato (SMCC), N-sulfosuccinimidil 4-(maleimidometil) ciclohexanocarboxilato (sulfo-SMCC) y 2,5-dioxopirrolidin-1-il 17-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-5,8,11,14-tetraoxo-4,7,10,13-tetraazaheptadecan-1-oato (CX1-1).

20. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 18, donde dicho enlazador tiene la siguiente Fórmula (IIA):



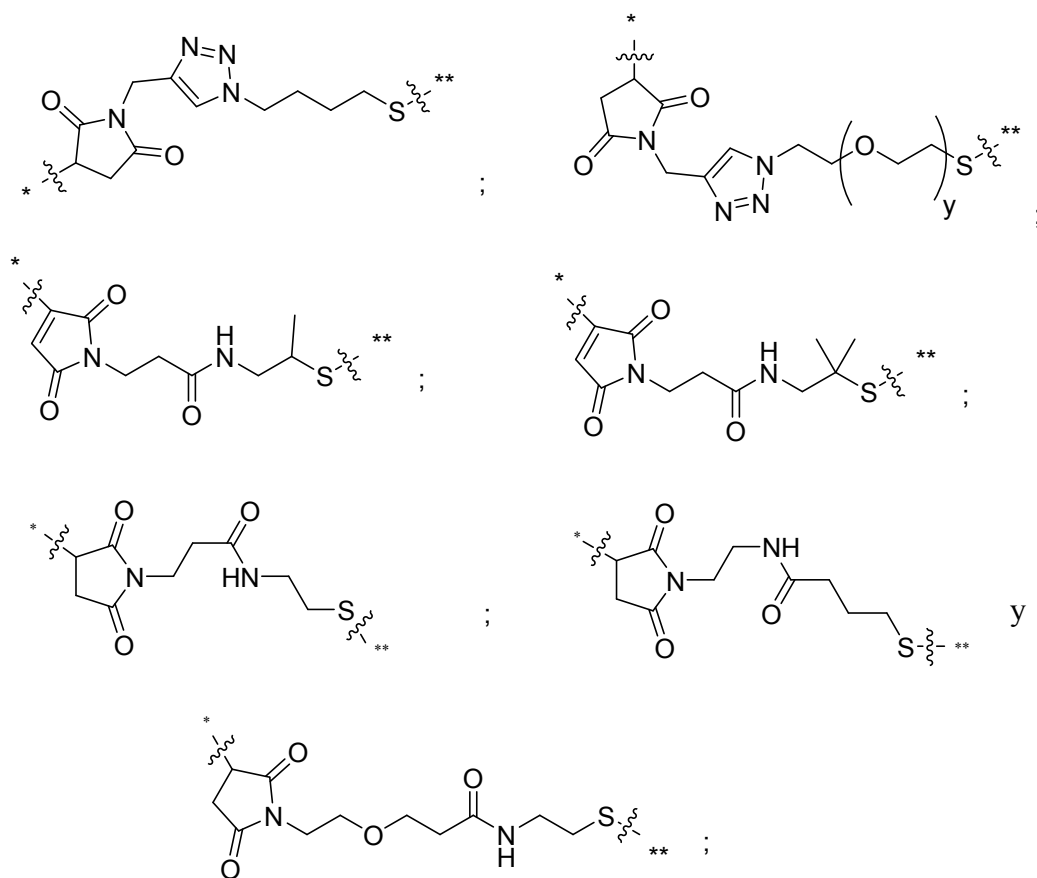
donde * está unido a la funcionalidad tiol en el anticuerpo, y ** está unido a la funcionalidad tiol de un resto de fármaco; y donde:

L¹ es un C₁₋₆alquileo donde uno de los grupos metileno puede estar reemplazado con oxígeno;

L² es un C₁₋₆alquileo o es -(CH₂CH₂O)_y-CH₂-CH₂- donde y es 1 a 11;

X es -C(O)-NH-, -NHC(O)- o un triazol; y alquileo es lineal o ramificado.

21. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 20 donde dicho enlazador tiene la siguiente Fórmula:



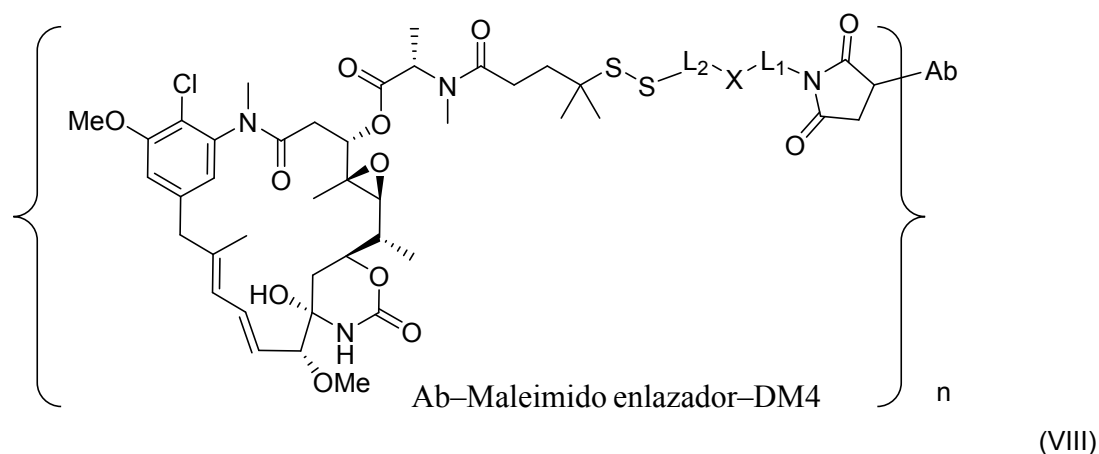
donde y es 1 a 11; * está unido a la funcionalidad tiol en el anticuerpo, y ** está unido a la funcionalidad tiol del resto de fármaco.

22. El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15–21, donde dicho resto de fármaco es seleccionado de un grupo que consiste en un inhibidor de V-ATPasa, un agente proapoptótico, un inhibidor de Bcl2, un inhibidor de MCL1, un inhibidor de HSP90, un inhibidor IAP, un inhibidor de mTor, un estabilizador de microtúbulos, un desestabilizador de microtúbulos, una auristatina, una dolastatina, un maitansinoide, una MetAP (metionina aminopeptidasa), una auristatina, una amanitina, una pirrolobenzodiazepina, un inhibidor de ARN polimerasa, un inhibidor de la exportación nuclear de proteínas CRM1, un inhibidor de DPPIV, inhibidores del proteasoma, inhibidores de las reacciones de transferencia de fosforilo en las mitocondrias, un inhibidor de la síntesis de proteínas, un inhibidor de la quinasa, un inhibidor de la CDK2, un inhibidor de la CDK9, un inhibidor de la quinesina, un inhibidor de HDAC, un agente dañino del ADN, un agente alquilante del ADN, un intercalador del ADN, un agente de unión del surco menor de ADN y un inhibidor de DHFR.

23. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 22, donde el agente citotóxico es un maitansinoide.

24. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 23, donde el maitansinoide es N(2')-deacetil-N(2')-(3-mercapto-1-oxopropil)-maitansina (DM1), N(2')-deacetil-N(2')-(4-mercapto-1-oxopentil)-maitansina (DM3) o N(2')-deacetil-N2-(4-mercapto-4-metil-1-oxopentil)-maitansina (DM4).

25. El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15-24 que tiene la siguiente fórmula (VIII):

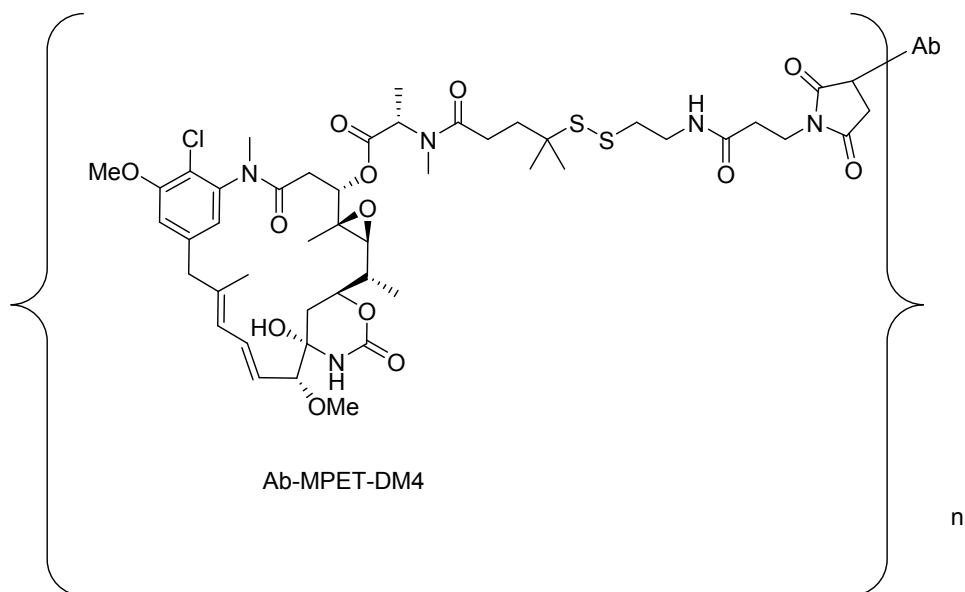


donde L^1 es un C_{1-6} alquileo donde uno de los grupos metileno puede estar reemplazado con oxígeno;

L^2 es un C_{1-6} alquileo o es $-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$ donde y es 1 a 11;

X es $-C(O)-NH-$, $-NHC(O)-$ o un triazol; y alquileo es lineal o ramificado; y donde n es alrededor de 3 a alrededor de 4; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

26. Un conjugado de anticuerpo y fármaco que tiene la siguiente fórmula:



donde n es alrededor de 3 a alrededor de 4, y Ab es un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

27. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo, o su fragmento de unión a antígeno, de cualquiera de las reivindicaciones 1–14 y un portador farmacéuticamente aceptable.

28. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15–26 y un portador farmacéuticamente aceptable.

29. Un método de tratamiento o prevención del cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente el conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15–26, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 27 o 28, donde el cáncer expresa CCR7.

30. El método de la reivindicación 29, donde el conjugado de anticuerpo y fármaco o la composición farmacéutica se administran al paciente en combinación con uno o más compuestos terapéuticos adicionales.

31. El método de la reivindicación 30, donde los uno o más compuestos terapéuticos adicionales se seleccionan de un agente quimioterapéutico de estándar de atención, una molécula coestimuladora, o un inhibidor del punto de control.

32. El método de la reivindicación 31, donde la molécula coestimuladora se selecciona de un agonista de OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, STING, o ligando CD83.

33. El método de la reivindicación 31, donde el inhibidor del punto de control se selecciona de un inhibidor de PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR beta.

34. El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15-26, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 27 o 28, para el uso como un medicamento.

35. El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15-26, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 27 o 28, para el uso en el tratamiento o la prevención de un tipo de cáncer que expresa CCR7, en un paciente que lo necesita.

36. Uso del anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, el conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15-26, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 27 o 28, para tratar o prevenir un tipo de cáncer que expresa CCR7 en un paciente que lo necesita.

37. Uso del anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o el conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15-26, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 27 o 28, en la fabricación de un medicamento.

38. El método de las reivindicaciones 29 a 33, el conjugado de anticuerpo y fármaco de las reivindicaciones 34 o 35, o el uso de las reivindicaciones 36-37, donde el cáncer expresa CCR7.

39. El método, el conjugado de anticuerpo y fármaco, o el uso de la reivindicación 38, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfocítica crónica (CLL), linfomas de células T periféricas (PTCL) tal como la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL) y linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), linfoma no hodgkiniano (NHL) tal como el linfoma de células de manto (MCL), el linfoma de Burkitt y el linfoma

difuso de células B grandes (DLBCL), carcinoma gástrico, y cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma nasofaríngeo (NPC), cáncer de esófago, carcinoma colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de células renales y cáncer de cuello uterino.

40. El método, el conjugado de anticuerpo y fármaco, o el uso de la reivindicación 39, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfocítica crónica (CLL), linfomas de células T periféricas (PTCL) como la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL) y linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), linfoma no hodgkiniano (NHL) tal como el linfoma de células de manto (MCL), el linfoma de Burkitt y el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

41. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1–14.

42. El ácido nucleico de la reivindicación 41, donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NOs: 14, 16, 30, 32, 46, 48, 62, 64, 78, 80, 94, 96, 481, 483, 497, o 499.

43. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 41 o 42.

44. Una célula huésped que comprende el vector de acuerdo con la reivindicación 43, o el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 41 o 42.

45. Un proceso para producir un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 44 y recuperar el anticuerpo del cultivo celular.

46. El proceso de la reivindicación 45, donde la recuperación del anticuerpo del cultivo celular comprende las etapas de:

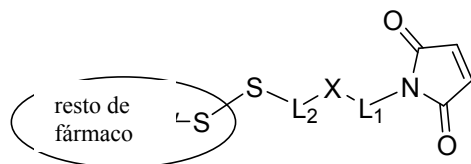
- a) eliminar las células y filtrar el cultivo;
- b) purificar el cultivo mediante cromatografía de afinidad;
- c) inactivar cualquier virus en el cultivo ajustando el pH a 3,4–3,6, luego reajustando el pH a 5,8–6,2 y filtrando el cultivo;
- d) purificar el cultivo mediante cromatografía de intercambio catiónico y realizar una reducción del cultivo en columna;
- e) realizar cromatografía de intercambio aniónico en el cultivo;
- f) eliminar los virus por nanofiltración;

g) filtrar el cultivo que contiene el anticuerpo; y

h) obtener el anticuerpo purificado.

47. Un proceso para la producción de un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CCR7, que comprende:

(a) preformar un resto de enlazador-fármaco de la siguiente Fórmula:



donde:

el resto de fármaco es DM1, DM3 o DM4, y el resto de fármaco está unido al enlazador mediante su funcionalidad tiol;

L¹ es un C₁₋₆alquileo donde uno de los grupos metileno puede estar reemplazado con oxígeno;

L² es un C₁₋₆alquileo o es -(CH₂CH₂O)_y-CH₂-CH₂- donde y es 1 a 11;

X es -C(O)-NH-, -NHC(O)- o un triazol; y alquileo es lineal o ramificado;

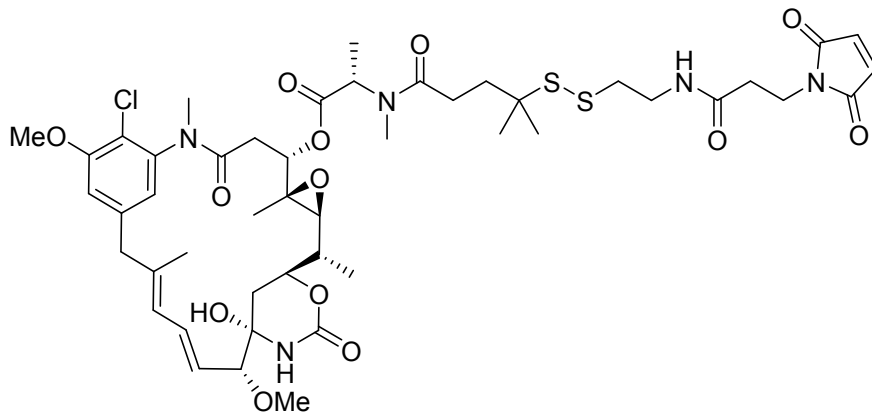
(b) conjugar dicho resto de enlazador-fármaco con el anticuerpo recuperado del cultivo celular de la reivindicación 46 para producir un conjugado de anticuerpo y fármaco;

y

(c) purificar el conjugado de anticuerpo y fármaco.

48. El proceso de acuerdo con la reivindicación 47 que comprende:

(a) preformar un resto de enlazador-fármaco de la siguiente Fórmula:



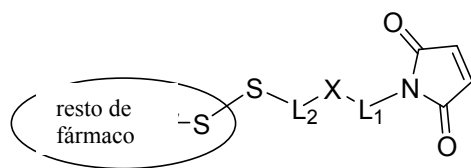
y

(b) conjugar dicho resto de enlazador-fármaco con el anticuerpo recuperado del cultivo celular de la reivindicación 46 para producir un conjugado de anticuerpo y fármaco; y

(c) purificar el conjugado de anticuerpo y fármaco.

49. Un proceso para producir un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CCR7 que comprende:

(a) preformar un resto de enlazador-fármaco de la siguiente Fórmula:



donde:

el resto de fármaco es DM1, DM3 o DM4, y el resto de fármaco está unido al enlazador mediante su funcionalidad tiol;

L¹ es un C₁₋₆alquileo donde uno de los grupos metileno puede estar reemplazado con oxígeno;

L² es un C₁₋₆alquileo o es -(CH₂CH₂O)_y-CH₂-CH₂- donde y es 1 a 11;

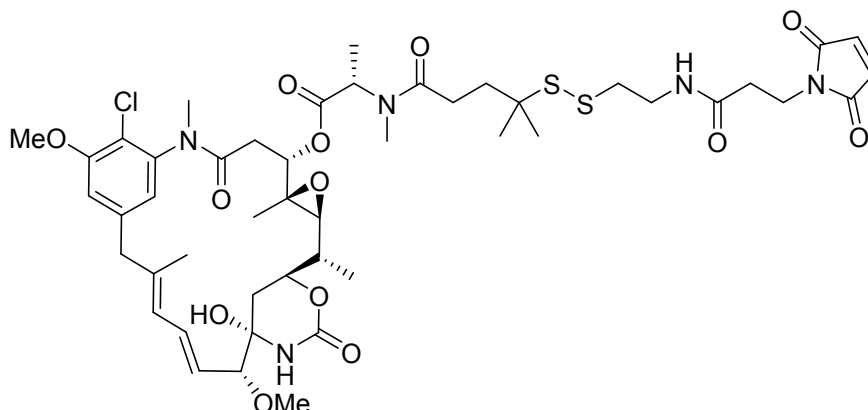
X es -C(O)-NH-, -NHC(O)- o un triazol; y alquileo es lineal o ramificado;

(b) conjugar dicho resto de enlazador-fármaco con el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para producir un conjugado de anticuerpo y fármaco; y

(c) purificar el conjugado de anticuerpo y fármaco.

50. Un proceso para producir un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CCR7 que comprende:

(a) preformar un resto de enlazador-fármaco de la siguiente Fórmula:

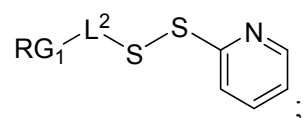


(b) conjugar dicho resto de enlazador-fármaco con el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para producir un conjugado de anticuerpo y fármaco; y

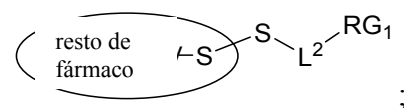
(c) purificar el conjugado de anticuerpo y fármaco.

51. El proceso de acuerdo con la reivindicación 47 o 49, donde el paso de preformar dicho resto de enlazador-fármaco comprende:

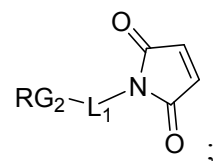
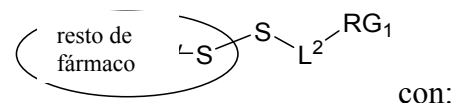
c) hacer reaccionar un resto de fármaco por medio de su funcionalidad tiol con:



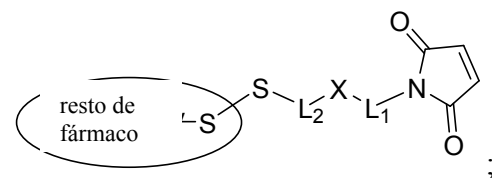
para formar:



d) hacer reaccionar el compuesto formado



para formar el resto de enlazador-fármaco:



donde:

L¹ es un C₁₋₆alquileno donde uno de los grupos metileno puede estar reemplazado con oxígeno;

L² es un C₁₋₆alquileno o es -(CH₂CH₂O)_y-CH₂-CH₂- donde y es 1 a 11; y

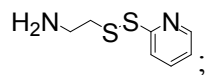
X es -C(O)-NH-, -NHC(O)- o un triazol;

donde el alquileno es lineal o ramificado; y

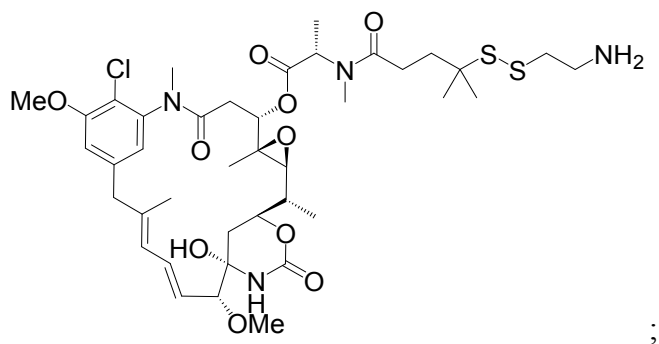
RG1 y RG2 son 2 grupos reactivos que forman el grupo X.

52. El proceso de acuerdo con la reivindicación 48 o 50, donde el paso de preformar dicho resto de enlazador-fármaco comprende:

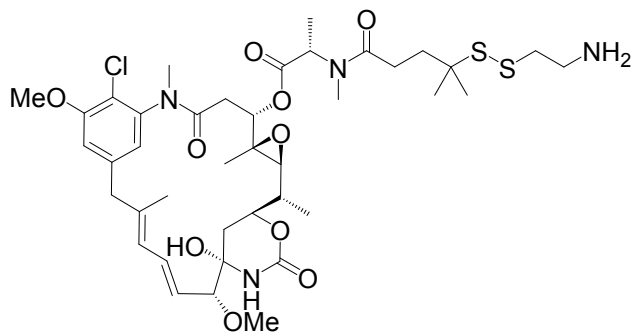
e) hacer reaccionar el resto de fármaco por medio de su funcionalidad tiol con:



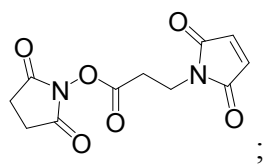
para formar:



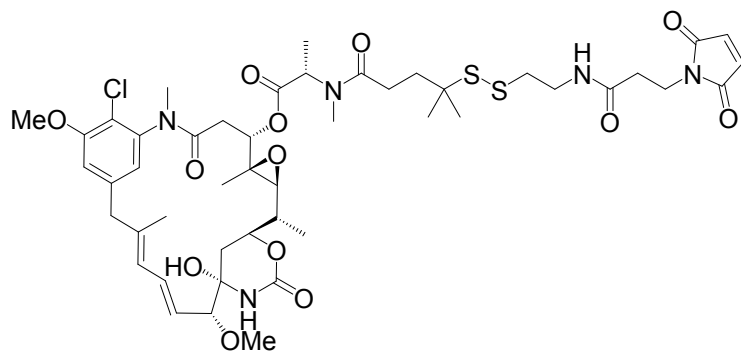
f) hacer reaccionar el producto formado



con:



para formar el resto de enlazador-fármaco:



53. El conjugado de anticuerpo y fármaco hecho de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47–52, que tiene un DAR promedio, medido con un espectrofotómetro de UV, de alrededor de 3 a alrededor de 4.

54. Un proceso para la producción de un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CCR7, que comprende:

(a) enlazar químicamente SMCC o MPET con un resto de fármaco DM-1 o DM-4 para formar un enlazado-fármaco;

(b) conjugar dicho enlazador-fármaco al anticuerpo que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1–14; y

(c) purificar el conjugado de anticuerpo y fármaco.

55. El conjugado de anticuerpo y fármaco hecho de acuerdo con la reivindicación 54, que tiene un DAR promedio, medido con un espectrofotómetro de UV, de alrededor de 3 a alrededor de 4.

56. Un reactivo de diagnóstico que comprende el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1–14.

57. El reactivo de diagnóstico de la reivindicación 56, donde el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno está etiquetado con una radioetiqueta, un fluoróforo, un cromóforo, un agente de imágenes o un ion metálico.