

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):



en donde Ab es un anticuerpo de internalización anti-receptor alfa de folato o fragmento de unión al antígeno de internalización del mismo que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de ID DE SEC NO: 2 (HCDR1), ID DE SEC NO: 3 (HCDR2) e ID DE SEC NO: 4 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadenas ligeras (LCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de ID DE SEC NO: 7 (LCDR1), SEQ ID NO: 8 (LCDR2) e ID DE SEC NO: 9 (LCDR3), según lo definido por el sistema de numeración de Kabat ; o tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de ID DE SEC NO: 13 (HCDR1), ID DE SEC NO: 14 (HCDR2) e ID DE SEC NO: 15 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadenas ligeras (LCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de ID DE SEC NO: 16 (LCDR1), ID DE SEC NO: 17 (LCDR2) e ID DE SEC NO: 18 (LCDR3), según lo definido por el sistema de numeración IMGT;

D es eribulina;

L es un enlazador escindible que comprende un grupo de unión a anticuerpo, una unidad espaciadora, y una unidad escindible; y

p es un entero entre 1 y 8.

2. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 1 en donde *p* es 3 o 4.
3. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 1 o 2, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está unido al grupo de unión del anticuerpo.
4. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde
- (i) el grupo de unión al anticuerpo está unido directamente o indirectamente a la unidad espaciadora;
 - (ii) la unidad espaciadora está unida directa o indirectamente a la unidad escindible; y
 - (iii) la unidad escindible está unida directamente o indirectamente a eribulina.

5. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la unidad escindible está posicionada de manera tal que ninguna parte del enlazador o el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno permanece unida a eribulina tras la escisión.
6. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde la unidad escindible comprende un resto de péptido escindible.
7. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el resto de péptido escindible o unidad escindible comprende una unidad de aminoácido.
8. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 7, en donde la unidad de aminoácido comprende valina-citrulina (Val-Cit).
9. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde la unidad espaciadora comprende un resto de polietilenglicol (PEG).
10. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 9, en donde el resto de PEG comprende $-(\text{PEG})_m-$ y m es un entero entre 1 y 10.
11. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 10, en donde m es 2.
12. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde la unidad espaciadora se une al anticuerpo o fragmento de unión al antígeno mediante el grupo de unión.
13. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 12, en donde el grupo de unión al anticuerpo comprende un resto de maleimida (Mal) ("Mal-unidad espaciadora").
14. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 13, en donde la Mal-unidad espaciadora se une al anticuerpo o fragmento de unión al antígeno mediante un residuo de cisteína en el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno.
15. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de la Reivindicación 13 o 14, en donde el enlazador escindible comprende la Mal-unidad espaciadora y un resto de péptido escindible.
16. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 15, en donde el resto de péptido escindible comprende Val-Cit.

17. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 16, en donde la Mal-unidad espaciadora une el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno con la unidad escindible en el enlazador.
18. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 17, en donde la unidad escindible en el enlazador comprende un resto de péptido escindible.
19. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 18, en donde el resto de péptido escindible comprende Val-Cit.
20. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 19, en donde el enlazador escindible comprende Mal-(PEG)₂-Val-Cit.
21. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20, en donde la unidad escindible en el enlazador se une a eribulina directamente o a través de una unidad espaciadora adicional opcional.
22. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 21, en donde la unidad espaciadora adicional comprende un p-aminobenciloxycarbonilo (pAB).
23. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 21 o 22, en donde la unidad escindible en el enlazador comprende un resto de péptido escindible.
24. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 23, en donde el resto de péptido escindible comprende Val-Cit.
25. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 24, en donde el enlazador escindible comprende Val-Cit-pAB.
26. El conjugado de fármaco-anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 25, en donde el enlazador escindible comprende Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB.
27. El conjugado de fármaco-anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, en donde el enlazador escindible está unido covalentemente a eribulina mediante una amina C-35.
28. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 27, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de ID DE SEC. NO.:23 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de ID DE SEC. NO.:24.

29. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende un dominio constante de cadena pesada de IgG1 y un dominio constante de cadena ligera kappa de Ig humana.

30. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 28 o 29, en donde p es 3 o 4.

31. Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):



en donde Ab es un anticuerpo de internalización anti-receptor alfa de folato o fragmento de unión al antígeno de internalización del mismo que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de ID DE SEC NO: 2 (HCDR1), ID DE SEC NO: 3 (HCDR2) e ID DE SEC NO: 4 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de ID DE SEC NO: 7 (LCDR1), SEQ ID NO: 8 (LCDR2) e ID DE SEC NO: 9 (LCDR3), según lo definido por el sistema de numeración de Kabat; o tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de ID DE SEC NO: 13 (HCDR1), ID DE SEC NO: 14 (HCDR2) e ID DE SEC NO: 15 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de ID DE SEC NO: 16 (LCDR1), ID DE SEC NO: 17 (LCDR2) e ID DE SEC NO: 18 (LCDR3), según lo definido por el sistema de numeración IMGT;

D es eribulina;

L es un enlazador escindible que comprende Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB; y

p es un entero entre 1 y 8.

32. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 31, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de ID DE SEC NO: 23, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de ID DE SEC NO: 24.

33. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 31 o 32, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende un dominio constante de cadena pesada de IgG1 humana y un dominio constante de cadena ligera kappa de Ig humana.

34. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 31 a 33, en donde p es 3 o 4.

35. Una composición que comprende múltiples copias del conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34, en donde el promedio p de los conjugados de anticuerpo-fármaco en la composición es de 3,2 a 4,4.

36. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34 o la composición de la Reivindicación 35 y un portador farmacéuticamente aceptable.

37. Un método para producir el conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34 o la composición de la Reivindicación 35, que comprende hacer reaccionar un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno con un enlazador escindible unido a eribulina en condiciones que permiten la conjugación.

38. Un método para determinar si un paciente responderá al tratamiento con el conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34 o la composición de la Reivindicación 35, que comprende proporcionar una muestra biológica del paciente y ponerla en contacto con el conjugado de anticuerpo-fármaco o la composición.

39. El método de la Reivindicación 38, en donde la muestra biológica es una biopsia de tumor derivada de un cáncer gástrico, un cáncer de ovario, un cáncer de pulmón, un cáncer colorrectal, un cáncer de seno, un cáncer endometrial, un osteosarcoma, un cáncer de vejiga o un carcinoma de células uroteliales.

40. El método de la Reivindicación 38 o 39, en donde la muestra biológica es una biopsia de tumor derivada de un cáncer de ovario seroso, un cáncer de ovario de células claras, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un cáncer de mama triple negativo, un carcinoma endometrial seroso o un carcinoide de pulmón.

ANEXO EXPLICATIVO DE LA MODIFICACIONES

- se introducen las nuevas Reivindicaciones 31 a 34, las cuales encuentran soporte en las páginas 118, 119, 6 y 123 del Capítulo Descriptivo;
- se modifica la nueva Reivindicación 40, que corresponde a la antigua Reivindicación 36, introduciendo la expresión “*un carcinoma seroso de endometrio*” que encuentra soporte en la página 24 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones de la 35 a la 39 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 31 a 35;
- las dependencias de las reivindicaciones se modificaron de acuerdo con los anteriores cambios y corrigiendo el error en la numeración que se presentaba.