

REIVINDICACIONES

1. Un método para generar una inmunoglobulina conjugada, en donde el método se selecciona entre:

A) un método que comprende:

incubar una inmunoglobulina con una transglutaminasa microbiana y un agente funcional que comprende un sustrato donante de acilo,

a) en donde la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido pero menos de 13 residuos de aminoácidos después de una lisina C-terminal,

i) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende un residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, dicho un residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina o histidina.

ii) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende dos residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprende un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal es cualquier residuo de aminoácido excepto ácido aspártico, ácido glutámico o prolina; y el segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

iii) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende tres residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina,

metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

iv) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cuatro residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

v) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cinco residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un quinto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el quinto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina, o

vi) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende menos de 13 residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, el último residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

b) en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y

c) en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico,

en donde la transglutaminasa microbiana conjuga la lisina C-terminal de la inmunoglobulina con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo en el agente funcional, generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada; o

B) un método que comprende:

i) incubar una inmunoglobulina con una transglutaminasa microbiana y un sustrato donante de acilo,

a) en donde la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido después de una lisina C-terminal,

I) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende un residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, dicho un residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina o histidina.

II) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende dos residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprende un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal es cualquier residuo de aminoácido excepto ácido aspártico, ácido glutámico o prolina; y el segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

III) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende tres residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

IV) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cuatro residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

V) en donde, cuando la inmunoglobulina tiene cinco residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un quinto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, en donde el quinto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina, o

VI) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende menos de 13 residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, el último residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina, y

b) en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y un grupo reactivo,

en donde la transglutaminasa microbiana conjuga la lisina C-terminal de la inmunoglobulina con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo, y

ii) conjugar un agente funcional con el grupo reactivo del sustrato donante de acilo, en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico,

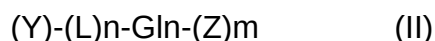
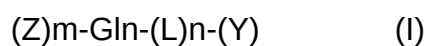
generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el grupo reactivo del sustrato donante de acilo se conjuga con el agente funcional mediante una química click.

3. El método de la reivindicación 1, en donde la lisina C-terminal es la Lisina 447 (K447) en una cadena pesada de la inmunoglobulina.

4. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina comprende un residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal.

5. El método de la reivindicación 1, en donde el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la Fórmula (I) o (II):



en donde

Z es un grupo carboxilbenciloxi (CBZ) o un residuo de aminoácido;

Gln es un residuo de aminoácido glutamina;

cada L es de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar de manera opcional e independiente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno se puede sustituir opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido;

m es un número entero de entre 0 y 5;

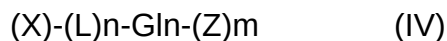
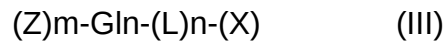
n es un número entero de entre 0 y 5; e

Y es un agente funcional.

6. El método de la reivindicación 5, en donde el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (I), y en donde Z es un grupo CBZ; en donde cada L es de manera independiente una unidad de polietilenglicol (PEG) $(-\text{O}((\text{CH}_2)_2)-)$, etilamina $(-\text{NH}((\text{CH}_2)_2)-)$ o propilamina $(-\text{NH}((\text{CH}_2)_3)-)$; y en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

7. El método de la reivindicación 5, en donde el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (I), en donde Z es un grupo CBZ y L es un aminoácido.

8. El método de la reivindicación 7, en donde L es Gly; m es 1; y n es 0.
9. El método de la reivindicación 7, en donde L es Gly; m es 1; y n es 1.
10. El método de la reivindicación 5, en donde el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (II), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 1, 2 ó 3; y por lo menos un L es Gly.
11. El método de la reivindicación 1, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la Fórmula (III) o (IV):



en donde

Z es un grupo carboxilbenciloxi (CBZ) o un residuo de aminoácido;

Gln es un residuo de aminoácido glutamina;

cada L es de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar de manera opcional e independiente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno se puede sustituir opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido;

m es un número entero de entre 0 y 5;

n es un número entero de entre 0 y 5; y

X es un grupo reactivo.

12. El método de la reivindicación 11, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), y en donde Z es un grupo CBZ; en donde cada L es de manera independiente una unidad de polietilenglicol (PEG) (-O((CH₂)₂)-), etilamina (-NH((CH₂)₂)-) o propilamina (-NH((CH₂)₃)-); y en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

13. El método de la reivindicación 11, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), en donde Z es un grupo CBZ y en donde uno o más L es un aminoácido.

14. El método de la reivindicación 13, en donde L es Gly; m es 1; y n es 1.

15. El método de la reivindicación 13, en donde m es 1; y n es 0.

16. El método de la reivindicación 11, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (IV), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 1, 2 ó 3; y por lo menos un L es Gly.

17. El método de la reivindicación 11, en donde X es un grupo reactivo seleccionado del grupo que consiste en (1R,8S,9s)-biciclo[6,1,0]non-4-en-9-ilmetanol (BCN), (DBCO), trans-cicloocteno (TCO), azido (N_3), alquino, tetrazinmetilciclopropeno, norborneno, hidrazida/hidrazina y aldehído.

18. El método de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico es un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo, un agente quimioterapéutico, un agente farmacéutico, un agente radioactivo, un agente citotóxico, un antibiótico, una molécula pequeña, un ácido nucleico o un polipéptido.

19. El método de la reivindicación 1, en donde el agente de diagnóstico es un fluoróforo, un colorante fluorescente, un radionúclido o una enzima.

20. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina tiene dos residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal.

21. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina tiene tres residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal.

22. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina tiene cuatro residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal.

23. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina tiene cinco residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un tercer residuo de aminoácido después de

la lisina C-terminal, un cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un quinto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal.

24. El método de la reivindicación 1, en donde la transglutaminasa microbiana es una transglutaminasa microbiana de *Streptomyces mobarensis*.

25. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgG₁.

26. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgG₂, IgG₃ o IgG₄.

27. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgA₁, una IgA₂ o una IgM que no comprende una porción de cola, en donde:

la secuencia de aminoácidos de una extensión de cola de IgA1 es PTHVNVSVVMAEVDGTCY; la secuencia de aminoácidos de una extensión de cola de IgA2 es PTHVNVSVVMAEVDGTCY; y la secuencia de aminoácidos de una extensión de cola de IgM es PTLNVSLVMSDTAGTCY.

28. El método de la reivindicación 1, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgD o IgE.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina humana o una inmunoglobulina humanizada.

30. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina quimérica o una inmunoglobulina no humana.

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la inmunoglobulina comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación de agente funcional a inmunoglobulina es de entre 1:1 y 2:1.

33. Una inmunoglobulina conjugada que comprende una inmunoglobulina y un agente funcional, en donde

A)

a) la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido pero menos de 13 residuos de aminoácidos después de una lisina C-terminal,

i) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende un residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, dicho un residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina o histidina.

ii) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende dos residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprende un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal es cualquier residuo de aminoácido excepto ácido aspártico, ácido glutámico o prolina; y el segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

iii) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende tres residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

iv) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cuatro residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina,

valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

v) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cinco residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un quinto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el quinto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina, o

vi) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende menos de 13 residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, el último residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

b) el agente funcional comprende un sustrato donante de acilo, en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina, y

c) el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico,

en donde la lisina C-terminal de la inmunoglobulina se conjuga con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo del agente funcional; o

B)

a) la inmunoglobulina comprende por lo menos un residuo de aminoácido pero menos de 13 residuos de aminoácidos después de una lisina C-terminal,

i) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende un residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, dicho un residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina o histidina.

ii) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende dos residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprende un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal es cualquier residuo de aminoácido excepto ácido aspártico, ácido glutámico o prolina; y el segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

iii) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende tres residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

iv) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cuatro residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina.

v) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende cinco residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un tercer residuo de aminoácido después de la

lisina C-terminal, un cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un quinto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, el quinto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina, o

vi) en donde, cuando la inmunoglobulina comprende menos de 13 residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, el último residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal se selecciona del grupo que consiste en fenilalanina, leucina, isoleucina, metionina, valina, serina, prolina, treonina, alanina, tirosina, histidina, glutamina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, triptofano y glicina,

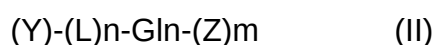
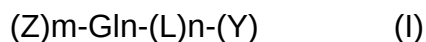
b) la lisina C-terminal se conjuga con un residuo glutamina en un sustrato donante de acilo, en donde el sustrato donante de acilo además comprende un grupo reactivo,

c) el grupo reactivo se conjuga con un agente funcional, en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico.

34. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la lisina C-terminal es la Lisina 447 (K447) en una cadena pesada de la inmunoglobulina.

35. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la inmunoglobulina comprende un residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal.

36. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la Fórmula (I) o (II):



en donde

Z es un grupo carboxilbenciloxi (CBZ) o un residuo de aminoácido;

Gln es un residuo de aminoácido glutamina;

cada L es de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar de manera opcional e independiente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno se puede sustituir

opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido;

m es un número entero de entre 0 y 5;

n es un número entero de entre 0 y 5; e

Y es un agente funcional.

37. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 36, en donde el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (I), y en donde Z es un grupo CBZ; en donde L es una unidad de polietilenglicol (PEG) (-O((CH₂)₂)-), etilamina (-NH((CH₂)₂)-) o propilamina (-NH((CH₂)₃)-); y en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

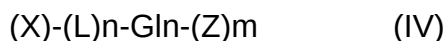
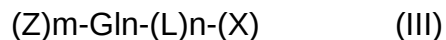
38. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 36, en donde el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (I), en donde Z es un grupo CBZ y en donde L es un aminoácido.

39. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 38, en donde m es 1; y n es 0.

40. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 38, en donde L es Gly; m es 1; y n es 1.

41. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 36, en donde el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (II), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 1, 2 ó 3; y por lo menos un L es Gly.

42. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la Fórmula (III) o (IV):



en donde

Z es un grupo carboxilbenciloxi (CBZ) o un residuo de aminoácido;

Gln es un residuo de aminoácido glutamina;

cada L es de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar de manera opcional e independiente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno se puede sustituir

opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido;

m es un número entero de entre 0 y 5;

n es un número entero de entre 0 y 5; y

X es un grupo reactivo.

43. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 42, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), y en donde Z es un grupo CBZ; en donde cada L es de manera independiente una unidad de polietilenglicol (PEG) ($-\text{O}((\text{CH}_2)_2)-$), etilamina ($-\text{NH}((\text{CH}_2)_2)-$) o propilamina ($-\text{NH}((\text{CH}_2)_3)-$); y en donde n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

44. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 42, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), en donde Z es un grupo CBZ y en donde L es un aminoácido.

45. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 44, en donde m es 1; y n es 0.

46. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 44, en donde L es Gly; m es 1; y n es 1.

47. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 42, en donde el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (IV), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 1, 2 ó 3; y por lo menos un L es Gly.

48. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 42, en donde X es un grupo reactivo seleccionado del grupo que consiste en (1R,8S,9s)-biciclo[6,1,0]non-4-en-9-ilmetanol (BCN), (DBCO), trans-cicloocteno (TCO), azido (N_3), alquino, tetrazinmetilciclopropeno, norborneno, hidrazida/hidrazina y aldehído.

49. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde el agente terapéutico es un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo, un agente quimioterapéutico, un agente farmacéutico, un agente radioactivo, un agente citotóxico, un antibiótico, una molécula pequeña, ácido nucleico o un polipéptido.

50. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde el agente de diagnóstico es un fluoróforo, un colorante fluorescente, un radionúclido o una enzima.

51. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la inmunoglobulina tiene dos residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que

comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal.

52. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la inmunoglobulina tiene tres residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal.

53. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la inmunoglobulina tiene cuatro residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal.

54. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la inmunoglobulina tiene cinco residuos de aminoácidos después de la lisina C-terminal, que comprenden un primer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un segundo residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un tercer residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal, un cuarto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal y un quinto residuo de aminoácido después de la lisina C-terminal.

55. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgG1.

56. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgG2, IgG3 o IgG4.

57. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgA1, una IgA2, o una IgM.

58. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgD o IgE.

59. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina humana o una inmunoglobulina humanizada.

60. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la inmunoglobulina es una inmunoglobulina quimérica o una inmunoglobulina no humana.

61. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la inmunoglobulina comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas.

62. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 61, en donde no hay entrecruzamiento intramolecular entre las dos cadenas pesadas de la inmunoglobulina.

63. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde la relación de agente funcional a inmunoglobulina es de entre 1:1 y 2:1.

64. La inmunoglobulina conjugada de la reivindicación 33, en donde el agente funcional es un anticuerpo, o una porción de unión al antígeno del mismo, y en donde la inmunoglobulina y el agente funcional se unen al mismo antígeno o se unen a antígenos diferentes.

65. Un ácido nucleico que codifica la inmunoglobulina conjugada de cualquiera de las reivindicaciones 33-64.

66. Un plásmido que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 65.

67. Una célula aislada que comprende el plásmido de la reivindicación 66.

68. Una composición farmacéutica que comprende la inmunoglobulina conjugada de cualquiera de las reivindicaciones 33-64 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.