

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

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

$$\text{Ab}-(\text{L-D})_p \quad (\text{I})$$

en donde Ab es un anticuerpo de internalización anti-receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) 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 SEQ ID NO: 71 (HCDR1), SEQ ID NO: 72 (HCDR2) y SEQ ID NO: 73 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 (LCDR1), ID DE SEC: 75 (LCDR2) y SEQ ID NO: 76 (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 SEQ ID NO: 191 (HCDR1), SEQ ID NO: 192 (HCDR2) y SEQ ID NO: 193 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 194 (LCDR1), SEQ ID NO: 195 (LCDR2) y SEQ ID NO: 196 (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.

2. El conjugado anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27, y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28.
3. El conjugado anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un dominio constante de cadena pesada de IgG1 humana.
4. El conjugado anticuerpo-fármaco de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende un dominio constante de cadena ligera kappa de Ig humana.
5. El conjugado anticuerpo-fármaco de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde p es un número entero de 1 a 4.

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

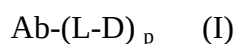
7. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 o la composición de la Reivindicación 6, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un método para producir el conjugado anticuerpo-fármaco de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 o la composición de la Reivindicación 6, que comprende hacer reaccionar un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo con un enlazador escindible unido a eribulina en condiciones que permiten la conjugación.

9. Una composición que comprende -L-D, en donde D es eribulina; y L es un enlazador escindible unido covalentemente a D, en donde el enlazador escindible comprende una unidad espaciadora de PEG unida a valina (Val) unida a citrulina (Cit),

en donde la unidad espaciadora de PEG comprende $-(\text{PEG})_m-$ y m es un número entero de 1 a 10, y en donde Cit está unido covalentemente a eribulina directamente o mediante una unidad espaciadora adicional opcional.

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



en donde Ab es un anticuerpo anti-mesotelina internalizante o un fragmento de unión a antígeno internalizante del mismo que se dirige a una célula tumoral;

D es eribulina;

L es un enlazador escindible; y

p es un número entero de 1 a 8.
