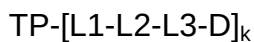


REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un conjugado de anticuerpo-fármaco, un profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o un solvato de la sal farmacéuticamente aceptable, en donde el conjugado de anticuerpo-fármaco tiene una estructura representada mediante la fórmula (I):



(I)

en donde

TP es un resto de direccionamiento que se une o reconoce selectivamente a PDL1;

L1 es una unidad de extensión que conecta TP y L2;

L2 es un residuo aminoacídico opcional o un péptido corto que consiste en 2-10 residuos aminoacídicos;

L3 es un elemento espaciador;

D es una molécula biológicamente activa; y

k representa cualquier valor numérico comprendido entre 0.1 y 10.0.

2. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde TP es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este.

3. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el fragmento de unión al antígeno se selecciona entre una inmunoglobulina de longitud completa, un fragmento Fv monocaténario (ScFv), un fragmento Fab, un fragmento Fab', F(ab')₂, un fragmento Fv, un fragmento Fv estabilizado con

disulfuros (dsFv), (dsFv)₂, una fusión Fv-Fc, una fusión ScFv-Fc, una fusión ScFv-Fv, un diacuerpo, un tricuerpo, un tetracuerpo o cualquier combinación de estos.

4. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde TP es un anticuerpo humanizado o un fragmento de unión al antígeno de este.

5. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde TP comprende una región variable de la cadena pesada (VH) y una región variable de la cadena ligera (VL), en donde la región variable de la cadena pesada (VH) comprende la región determinante de la complementariedad de la cadena pesada 1 (HCDR1), HCDR2 y HCDR3 contenidas en la SEQ ID NO: 7, y la región variable de la cadena ligera (VL) comprende la región determinante de la complementariedad de la cadena ligera 1 (LCDR1), LCDR2 y LCDR3 contenidas en la SEQ ID NO: 8.

6. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la secuencia de aminoácidos de HCDR1 es la SEQ ID NO: 1, la secuencia de aminoácidos de HCDR2 es la SEQ ID NO: 2 y la secuencia de aminoácidos de HCDR3 es la SEQ ID NO: 3; y la secuencia de aminoácidos de LCDR1 es la SEQ ID NO: 4, la secuencia de aminoácidos de LCDR2 es la SEQ ID NO: 5 y la secuencia de aminoácidos de LCDR3 es la SEQ ID NO: 6.

7. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde TP comprende una secuencia de Fc de IgG humana.

8. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la IgG se selecciona entre IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

9. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde TP comprende una región variable de la cadena pesada (VH) y la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (VH) tiene al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 99 % o un 100 % de identidad respecto a la SEQ ID NO: 7.

10. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde TP comprende una región variable de la cadena ligera (VL) y la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (VL) tiene al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 99 % o un 100 % de identidad respecto a la SEQ ID NO: 8.

11. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde TP comprende una cadena pesada (HC) y la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada (HC) tiene al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 99 % o un 100 % de identidad respecto a la SEQ ID NO: 9.

12. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal

farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde TP comprende una cadena ligera (LC) y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera (LC) tiene al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 99 % o un 100 % de identidad respecto a la SEQ ID NO: 10.

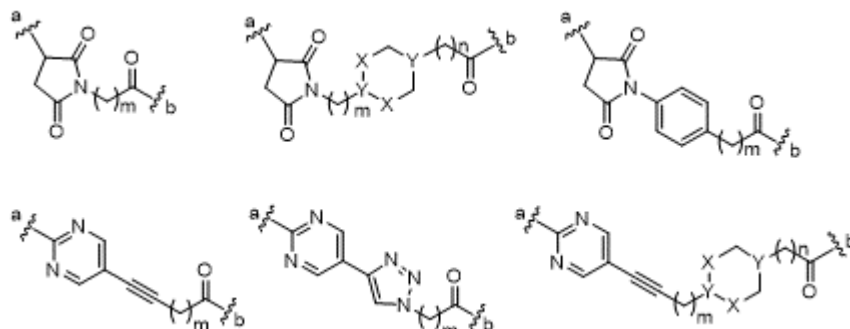
13. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde TP es un anticuerpo multiespecífico.

14. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde TP es un anticuerpo afucosilado.

15. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la región Fc comprende una lisina C-terminal.

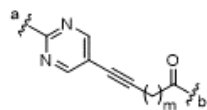
16. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la región Fc comprende una delección de la lisina C-terminal.

17. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde L1 se selecciona entre



en donde L1 se conecta con TP en la posición a mediante un átomo de S y con L2 en la posición b, m es cualquier número entero comprendido entre 1 y 10, n es cualquier número entero comprendido entre 1 y 10, y X e Y son cada uno independientemente C, O, S o N.

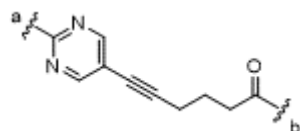
18. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde L1 es



en donde m se selecciona entre 1, 2, 3, 4 o 5,

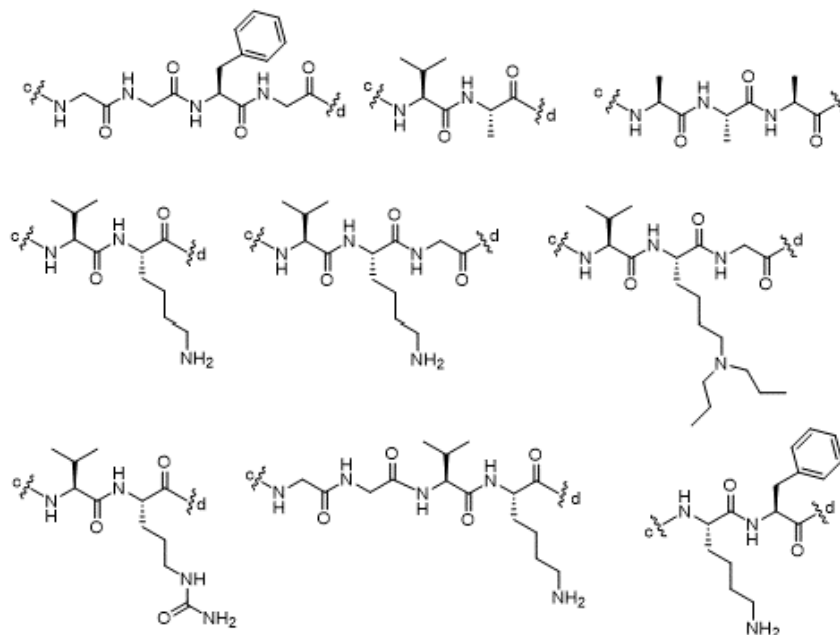
en donde L1 se conecta con TP en la posición a mediante un átomo de S y con L2 en la posición b.

19. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde L1 es



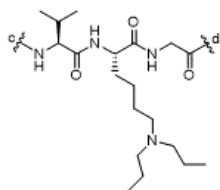
en donde L1 se conecta con TP en la posición a mediante un átomo de S y con L2 en la posición b.

20. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde L2 se selecciona entre



en donde L2 se conecta con L1 en la posición c y con L3 en la posición d.

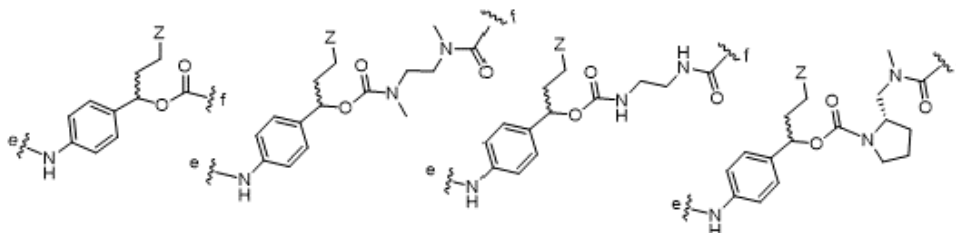
21. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde L2 es



en donde L2 se conecta con L1 en la posición c y con L3 en la posición d.

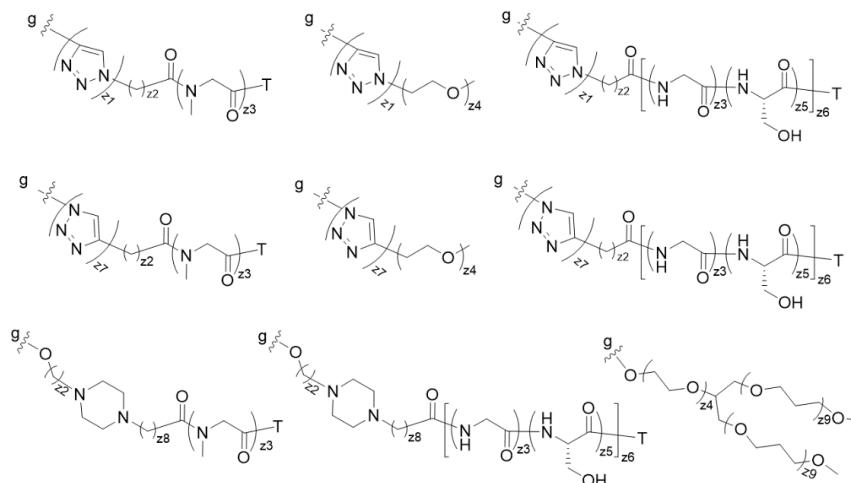
22. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, en donde L3 es un enlace sencillo o un grupo seleccionado entre:



en donde L3 se conecta con L2 en la posición e y con D en la posición f, Z se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂₀, haloalquilo C₁-C₂₀, ciano, sulfo, carboxilo, alcoxi C₁-C₂₀, alquilo C₂-C₁₀ insaturado, un aminoácido natural, un aminoácido no natural y un péptido corto que consiste en los aminoácidos anteriores.

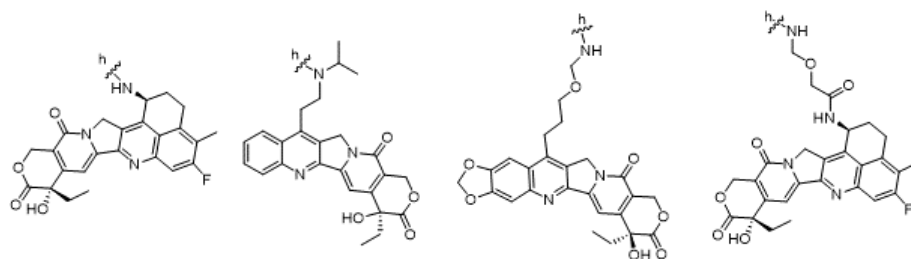
23. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Z se selecciona entre:



en donde Z se conecta con el resto de L3 en la posición g, z1-z9 son cada uno independientemente un número entero comprendido entre 0 y 10, y T es NH₂ u OH.

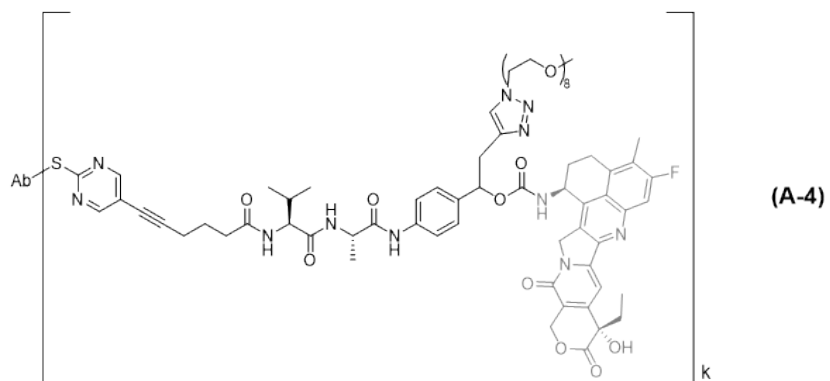
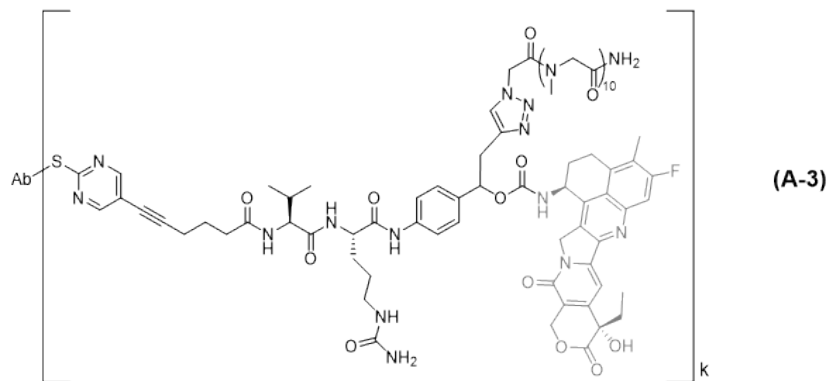
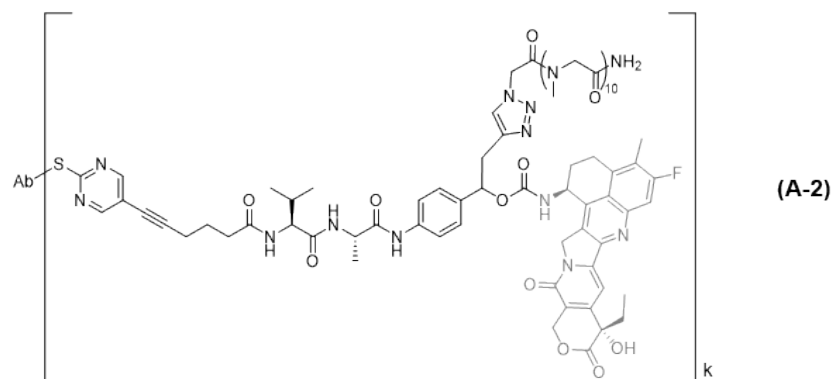
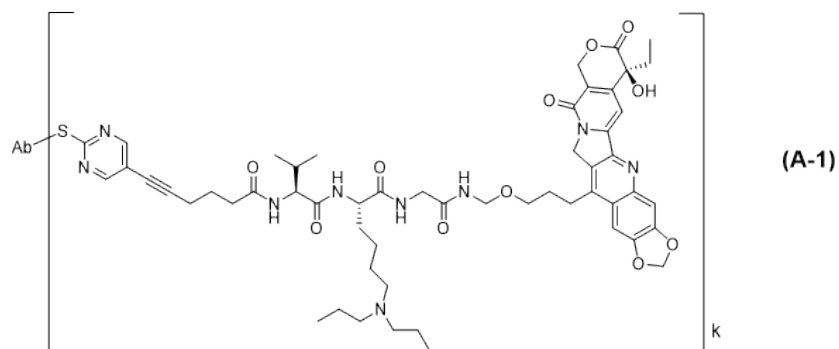
24. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde D es un agente citotóxico.

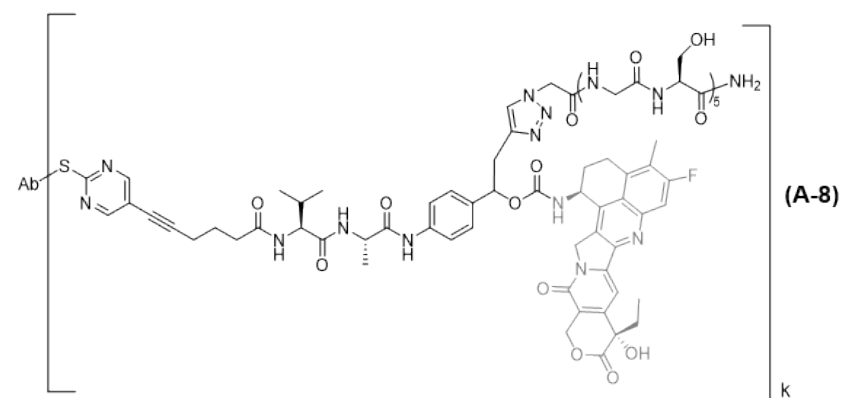
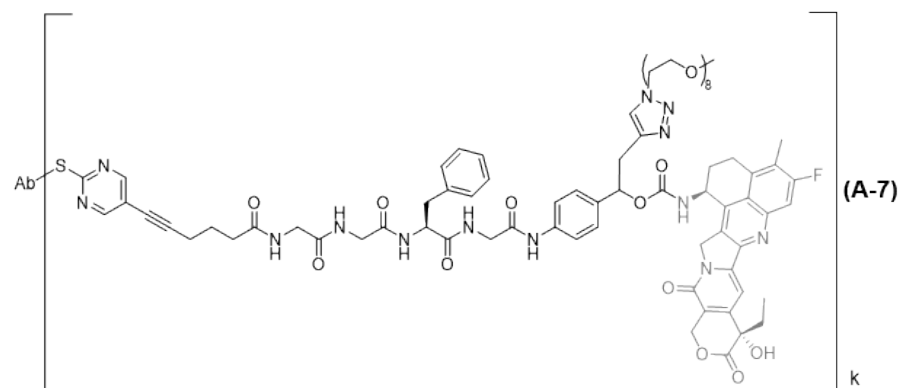
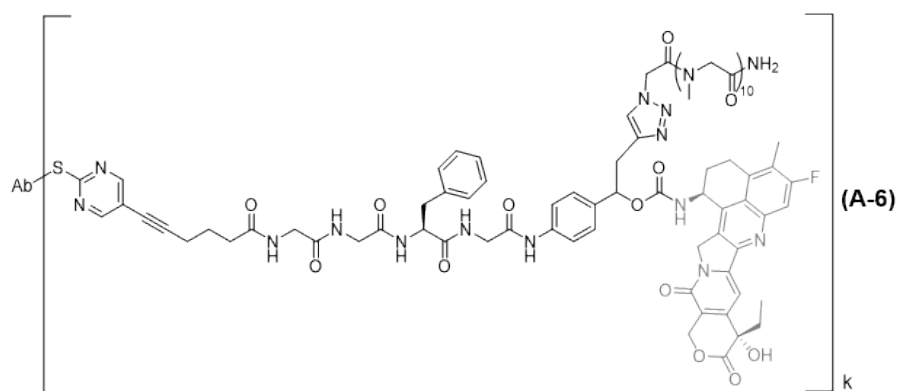
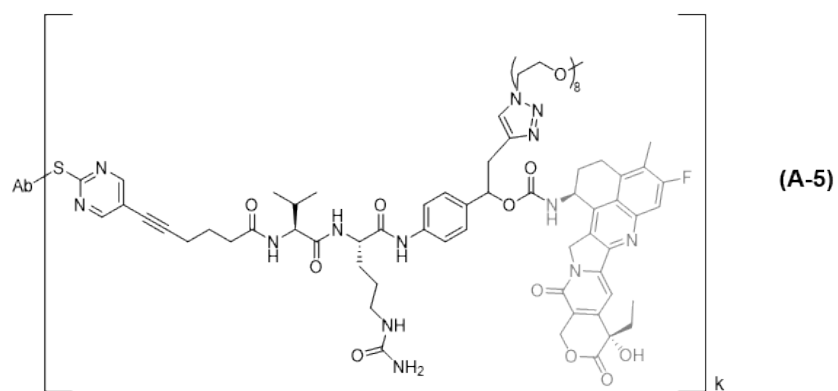
25. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde D se selecciona entre

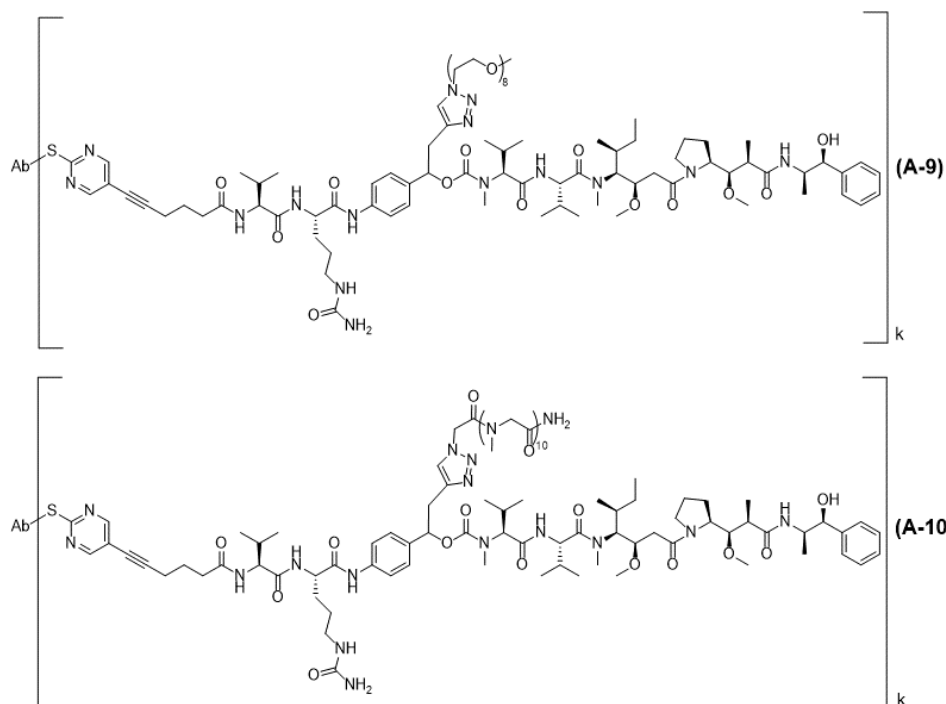


en donde D se conecta con L3 en la posición h.

26. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el conjugado de anticuerpo-fármaco se selecciona entre:







en donde Ab representa el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este.

27. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde k es de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 8.0, preferentemente k es aproximadamente 4.0, aproximadamente 6.0 o aproximadamente 8.0.

28. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 y opcionalmente un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

29. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1-27 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, para su uso como fármaco.

30. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, para su uso en el tratamiento o la prevención de un tumor o cáncer.

31. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de un tumor o cáncer de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el tumor o cáncer es un tumor o cáncer relacionado con la expresión de PDL1.

32. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de un tumor o cáncer de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el tumor o cáncer se selecciona entre melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer urotelial, carcinoma hepatocelular (CHC), cáncer gástrico, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer pancreático y glioma.

33. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de un tumor o cáncer de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o cáncer de pulmón microcítico (CPM).

34. El conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de un tumor o cáncer de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo (CMTN).

35. Un artículo de elaboración o kit que comprende el conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, e instrucciones de uso.

36. Un método para prevenir o tratar un tumor o cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz del conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el tumor o cáncer es un tumor o cáncer relacionado con la expresión de PDL1.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el tumor o cáncer relacionado con la expresión de PDL1 se selecciona entre melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer urotelial, carcinoma hepatocelular (CHC), cáncer gástrico, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer pancreático y glioma.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o cáncer de pulmón microcítico (CPM).

40. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo (CMTN).

41. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36-40, en donde el método comprende administrar al sujeto un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente antitumoral, un agente quimioterapéutico, un inhibidor del crecimiento y un agente citotóxico.

42. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36-41, en donde el método comprende además administrar al sujeto una radioterapia.

43. Uso del conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 en la preparación de un medicamento para su uso en la prevención o el tratamiento de un tumor o cáncer.

44. Uso del conjugado de anticuerpo-fármaco, el profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o el solvato de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 combinado con un agente terapéutico adicional en la preparación de un medicamento para su uso en la prevención o el tratamiento de un tumor o cáncer.

45. El uso de acuerdo con la reivindicación 43 o 44, en donde el tumor o cáncer es un tumor o cáncer relacionado con la expresión de PDL1.

46. El uso de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el tumor o cáncer relacionado con la expresión de PDL1 se selecciona entre melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer urotelial, carcinoma hepatocelular (CHC), cáncer gástrico, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer pancreático y glioma.

47. El uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o cáncer de pulmón microcítico (CPM).

48. El uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde el cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo (CMTN).

49. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 44-48, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona entre un agente antitumoral, un agente quimioterapéutico, un inhibidor del crecimiento y un agente citotóxico.