

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de anticuerpo-fármaco caracterizado porque comprende una proteína de unión a antígeno que se une específicamente a la subunidad gamma 1 auxiliar de canal activado por voltaje de calcio humano (hCACNG1), en donde la proteína de unión a antígeno se conjuga directamente o mediante un enlazador a al menos un agente terapéutico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el conjugado de anticuerpo-fármaco tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (I):

$$A - [L - P]_y (I),$$

en donde A es la proteína de unión a antígeno;

L está ausente o un enlazador;

P es un agente terapéutico, y

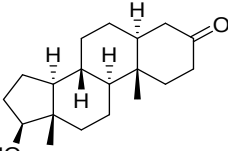
y es un número entero de 1 a 8.

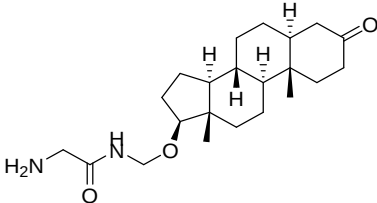
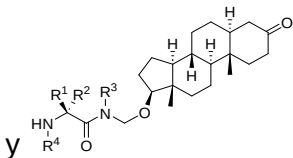
2. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la proteína de unión a antígeno es un anticuerpo anti-hCACNG1 o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende un conjunto de secuencias de aminoácidos de HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4-6-8-12-AAS-16, SEQ ID NO: 20-22-24-26-28-ATS-32, SEQ ID NO: 36-38-40-44-KAS-48, SEQ ID NO: 52-54-56-60-GAS-64; SEQ ID NO: 68-70-72-76-AAS-80; SEQ ID NO: 84-86-88-92-AAS-96; SEQ ID NO: 100-102-104-108-AAS-112; SEQ ID NO: 116-118-120-124-GA-128; SEQ ID NO: 132-134-136-140-GAS-144; SEQ ID NO: 148-150-152-156-RN-160; SEQ ID NO: 164-166-168-172-DNN-176; SEQ ID NO: 180-182-186-188-GAS-192; SEQ ID NO: 36-297-299-303-YNS-305; y SEQ ID NO: 316-318-152-324-RNN-326.

3. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque el anticuerpo anti-hCACNG1 o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia a un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, SEQ ID NO: 18/26, SEQ ID NO: 34/42, SEQ ID NO: 50/58, SEQ ID NO: 66/74, SEQ ID NO: 82/90, SEQ ID NO: 98/106, SEQ ID NO: 114/122, SEQ ID NO: 130/138, SEQ ID NO: 146/154, SEQ ID NO: 162/170, SEQ ID NO: 178/186, SEQ ID NO: 294/301, y SEQ ID NO: 314/322.

4. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el agente terapéutico es dihidrotestosterona (DHT), o un profármaco o derivado de la misma.

5. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el agente terapéutico se selecciona del grupo que

consiste en DHT que tiene la estructura  y proDHT que tiene la estructura

seleccionada del grupo que consiste en  y ,

en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} , $(CH_2)_{0-6}-OH$, $(CH_2)_{0-6}-NH_2$, $(CH_2)_{0-6}-NH-C_{1-3}$ alquilo, y $(CH_2)_{0-6}-N-(C_{1-3}$ alquilo) $_2$;

10 R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} , $(CH_2)_{0-6}-OH$, $(CH_2)_{0-6}-NH_2$, $(CH_2)_{0-6}-NH-C_{1-3}$ alquilo, y $(CH_2)_{0-6}-N-(C_{1-3}$ alquilo) $_2$;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H y un alquilo de C_{1-3} , y

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H y un alquilo de C_{1-3} .

15 6. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque n es 2 o 4.

7. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el enlazador tiene la estructura:

-L1-B-L2-, en donde:

20 L1 es una primera unidad enlazadora unida covalentemente a la proteína de unión a antígeno;

B está ausente o una unidad que comprende al menos un aducto del grupo B', donde

el grupo B' se selecciona de $-N_3$, $-\xi\equiv\xi-$, ; ; y 

5

siempre que cuando B esté ausente, L2 también esté ausente y L1 se una covalentemente al agente terapéutico, y cuando L2 esté presente, L2 se una covalentemente al agente terapéutico.

10

15

10. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7-9, caracterizado porque B tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

20

11. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7-10, caracterizado porque el L2 tiene una estructura:

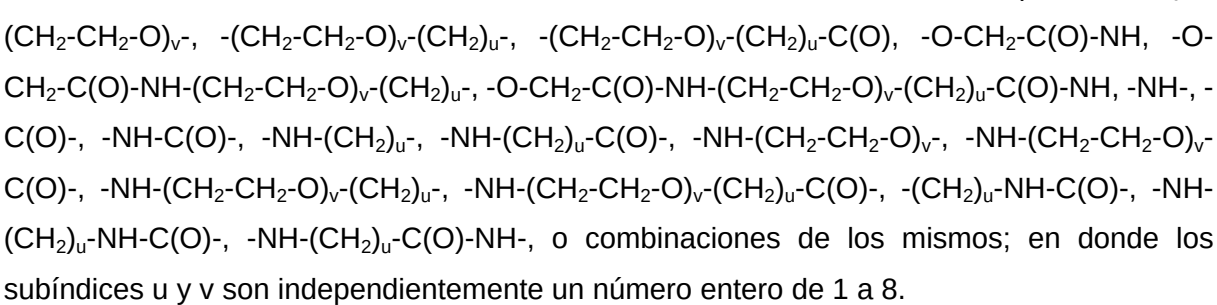
5

10

15

20

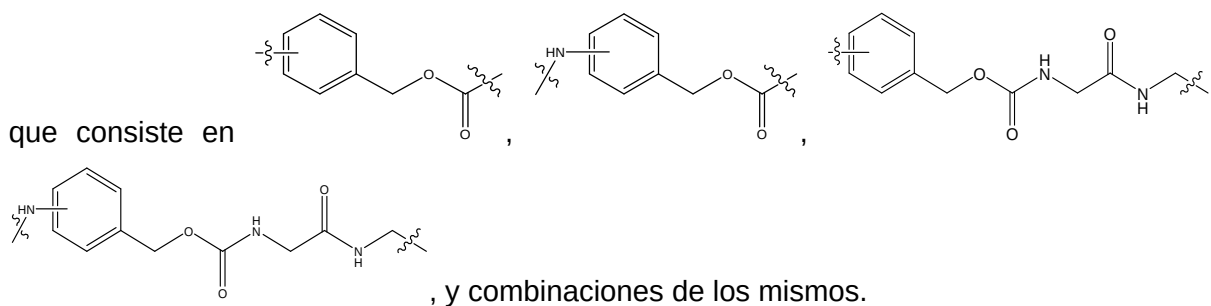
25



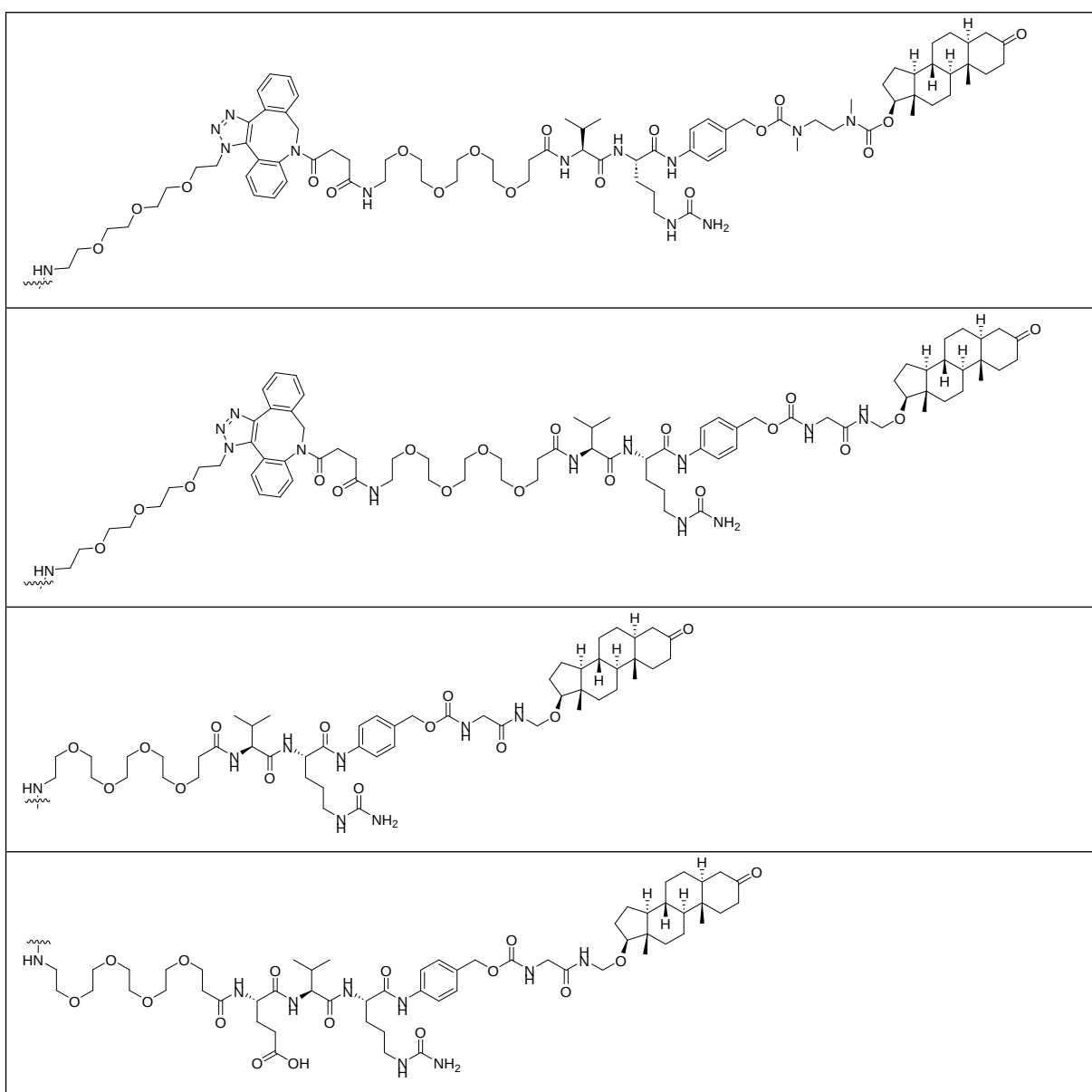
14. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la AA es valina-citrulina, valina-alanina, valina-lisina, valina-N, N-dipropil lisina, fenilalanina-lisina, glicina-glicina (GGG), glicina-glicina (GGGG (SEQ ID NO: 289)), glicina-glicina-fenilalanina (GGF), glicina-glicina-fenilalanina-glicina (GGFG (SEQ ID NO: 290)), ácido L-glutámico-valina-citrulina (^LEVC) y ácido D-glutámico-valina-citrulina (^DEVC).

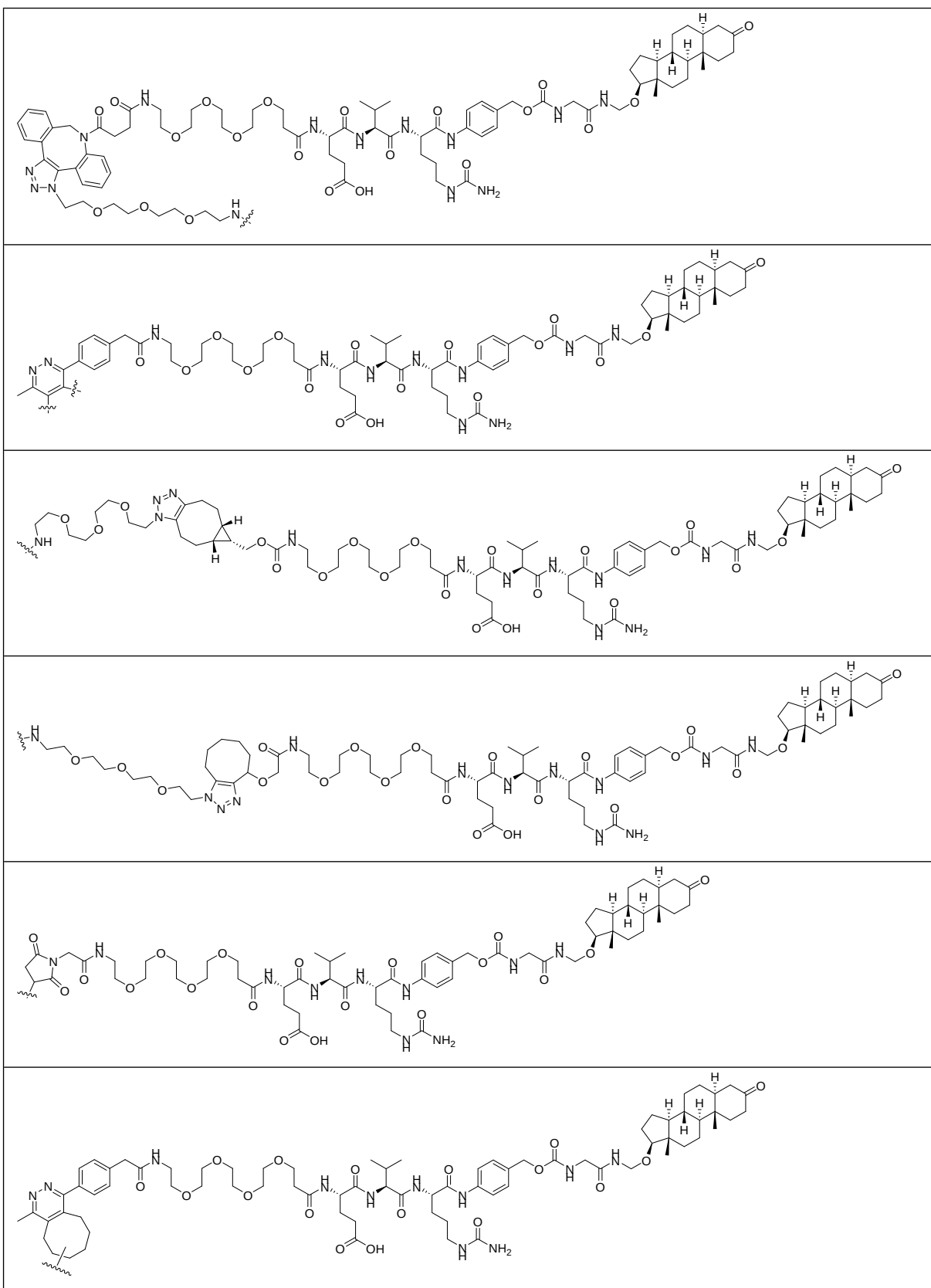
4

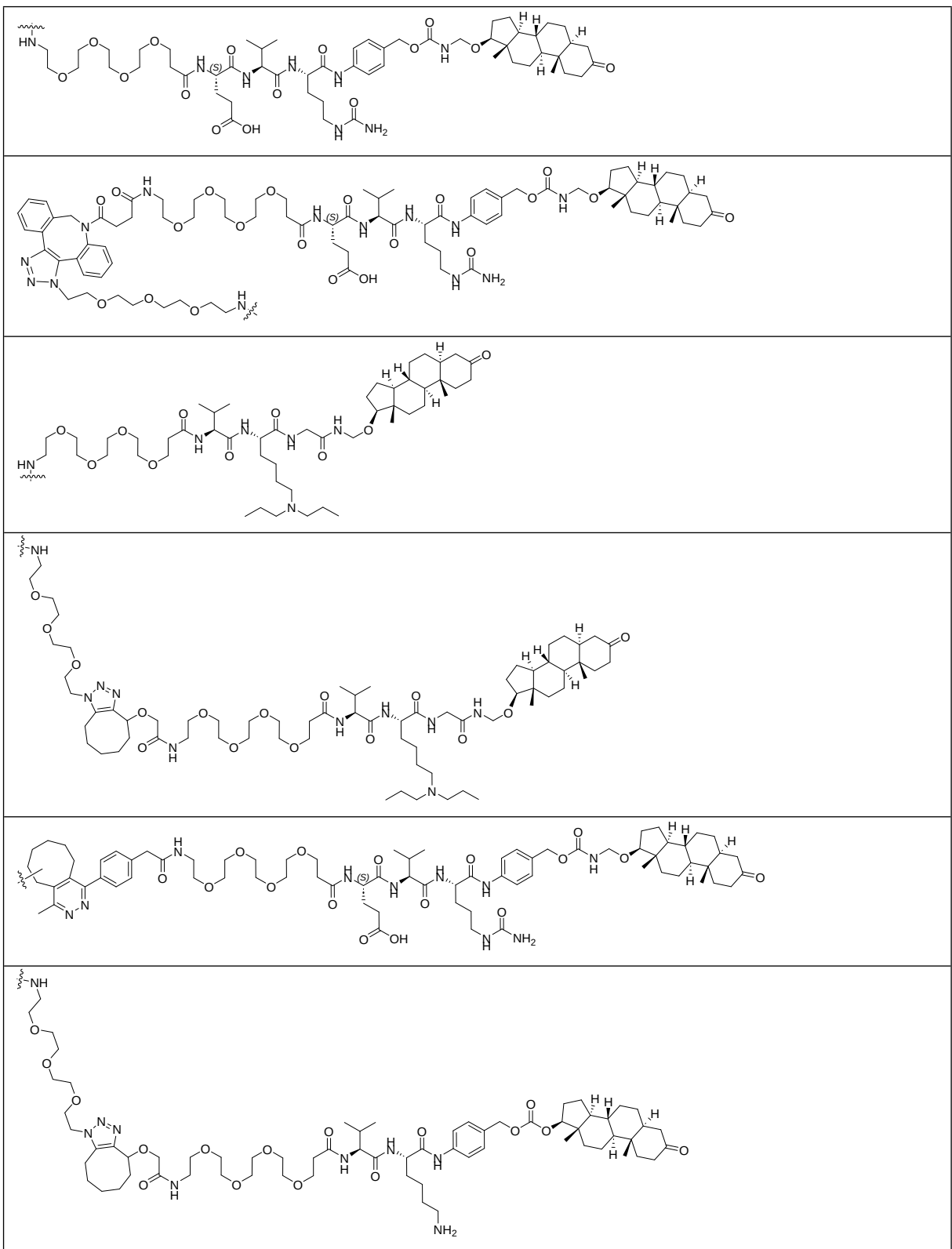
que consiste en

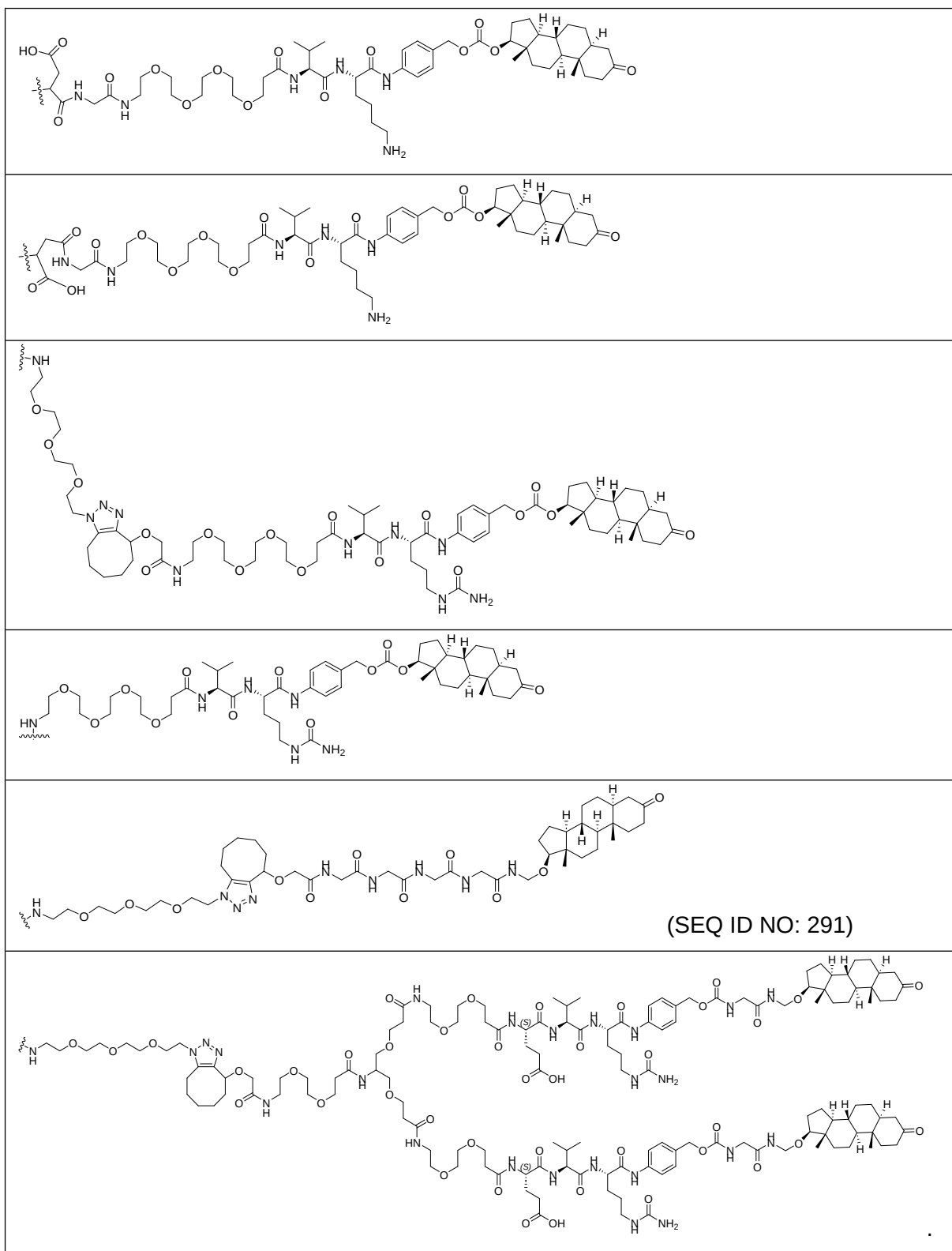


16. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque el enlazador-agente terapéutico (L-P) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:









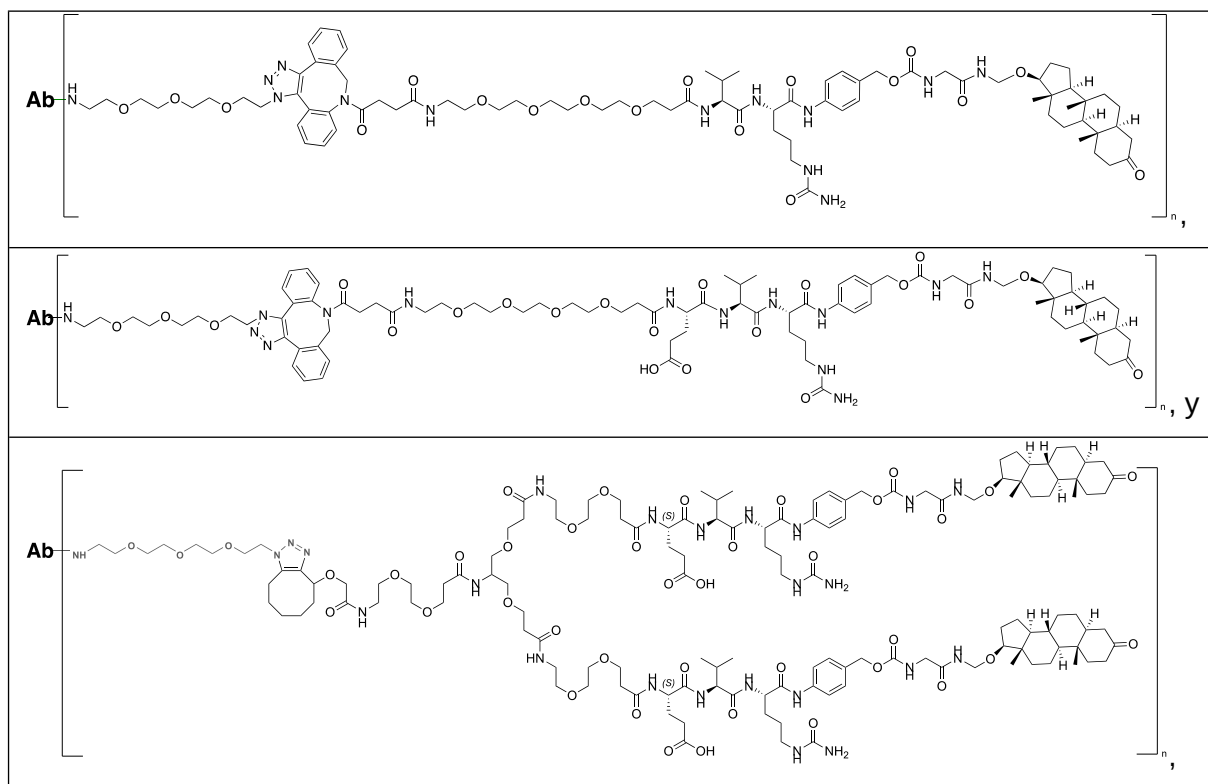
(SEQ ID NO: 291)

17. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque el enlazador se une a la cadena lateral de un residuo de glutamina de la proteína de unión a antígeno.

18. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el residuo de glutamina está presente de manera natural en un dominio CH2 o CH3 de la proteína de unión a antígeno.

19. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el residuo de glutamina se introduce en la proteína de unión a antígeno al modificar uno o más aminoácidos.

20. El conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizado porque el conjugado de anticuerpo-fármaco tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



10

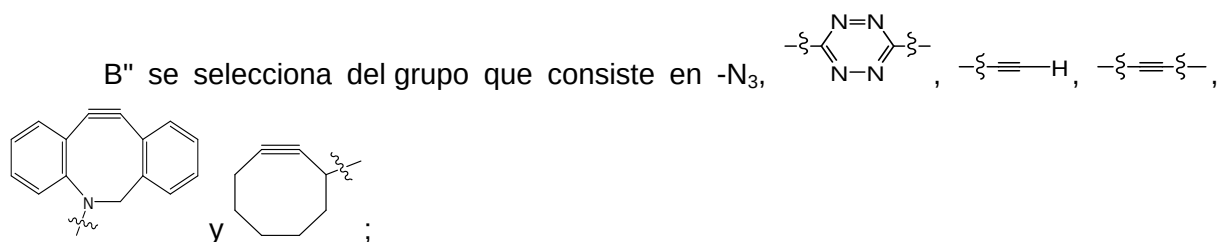
en donde Ab es la proteína de unión a antígeno y n es un número entero de 1 a 4.

21. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (L2-P) o (L2'-P):

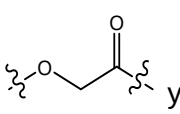
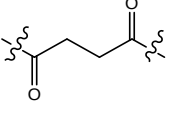
B"-SP1-AA-SP2-P (L2-P),

H₂N-SP1-AA-SP2-P)_p (L2'-P),

o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, caracterizado porque:

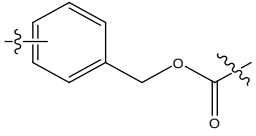
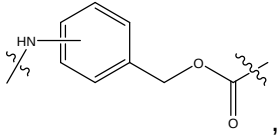
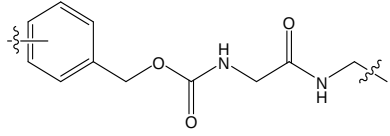
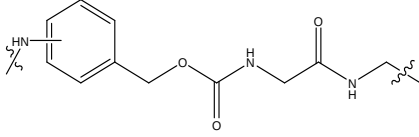


SP1 está ausente o es una primera unidad separadora seleccionada del grupo que

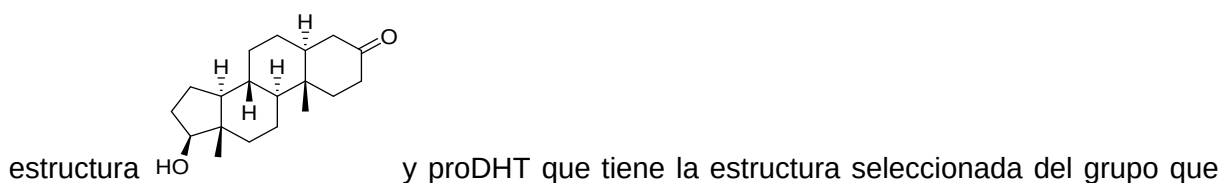
- 5 consiste en  y  ; un alquilo de C_{1-6} , $-(CH_2-CH_2-O)_v-$, $-(CH_2-CH_2-O)_v-$ $(CH_2)_u-$, $-(CH_2-CH_2-O)_v-(CH_2)_u-C(O)$, $-O-CH_2-C(O)-NH$, $-O-CH_2-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-O)_v-$ $(CH_2)_u-$, $-O-CH_2-C(O)-NH-(CH_2-CH_2-O)_v-(CH_2)_u-C(O)-NH$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-NH-C(O)-$, $-NH-$ $(CH_2)_u-$, $-NH-(CH_2)_u-C(O)-$, $-NH-(CH_2-CH_2-O)_v-$, $-NH-(CH_2-CH_2-O)_v-C(O)-$, $-NH-(CH_2-CH_2-O)_v-$ $(CH_2)_u-$, $-NH-(CH_2-CH_2-O)_v-(CH_2)_u-C(O)-$, $-(CH_2)_u-NH-C(O)-$, $-NH-(CH_2)_u-NH-C(O)-$, $-NH-$ $(CH_2)_u-C(O)-NH-$, o combinaciones de los mismos; en donde los subíndices u y v son
- 10 independientemente un número entero de 1 a 8;

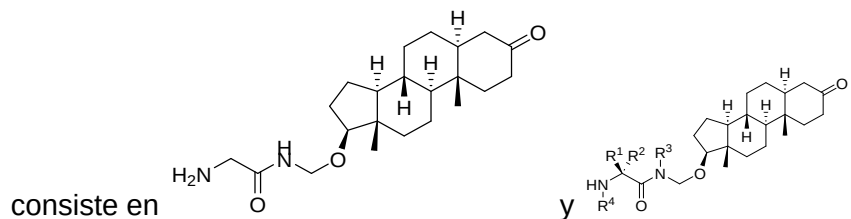
AA está ausente o es una unidad peptídica que comprende de 2 a 4 aminoácidos;

SP2 está ausente o una segunda unidad separadora seleccionada del grupo que

- consiste en , , , , y combinaciones de lo mismo,
- 15
- y

P es un agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en DHT que tiene la





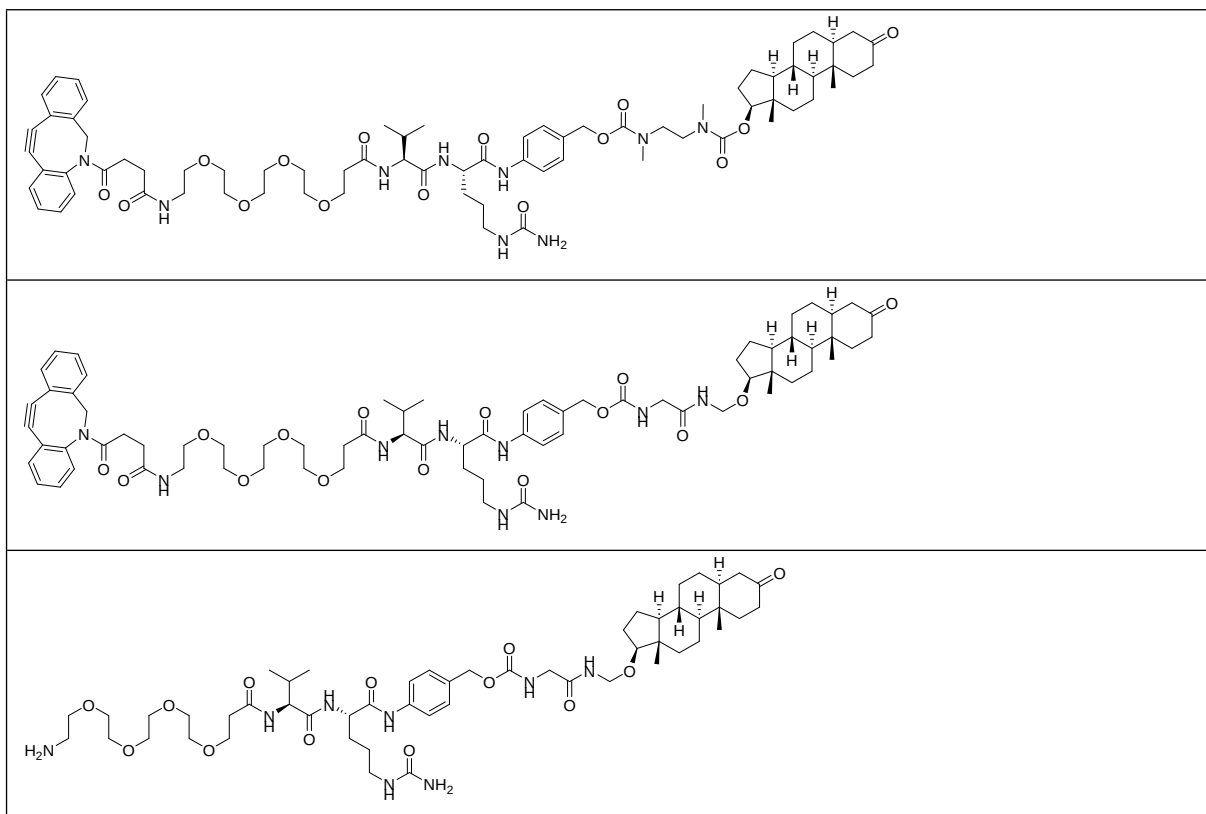
en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} , $(CH_2)_{0-6}-OH$, $(CH_2)_{0-6}-NH_2$, $(CH_2)_{0-6}-NH-C_{1-3}$ alquilo, y $(CH_2)_{0-6}-N-(C_{1-3}$ alquilo) $_2$;

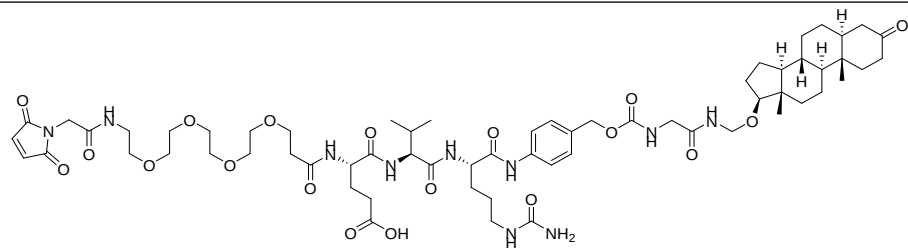
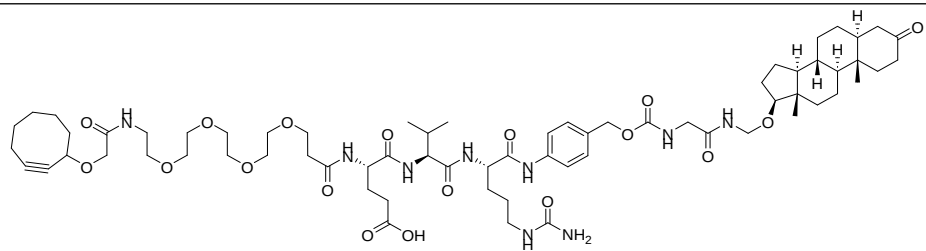
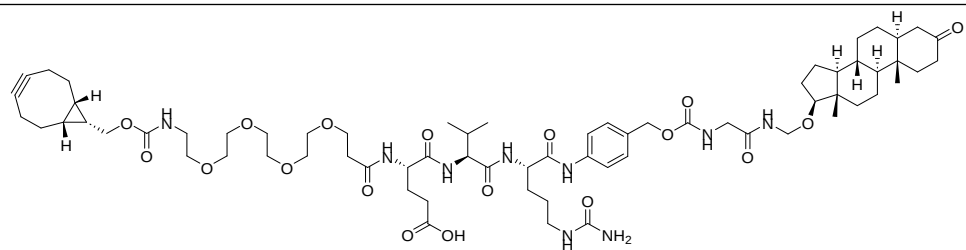
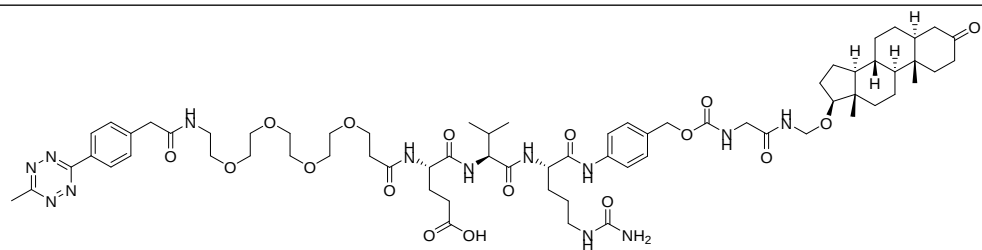
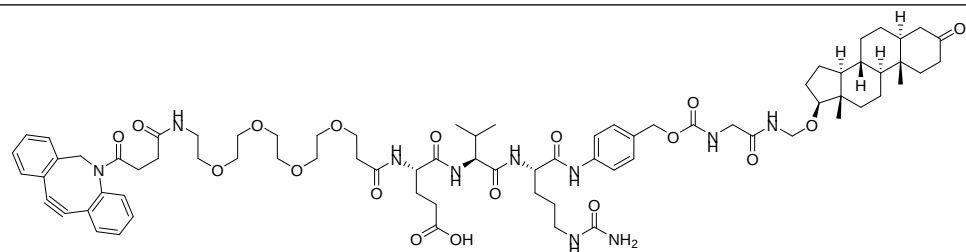
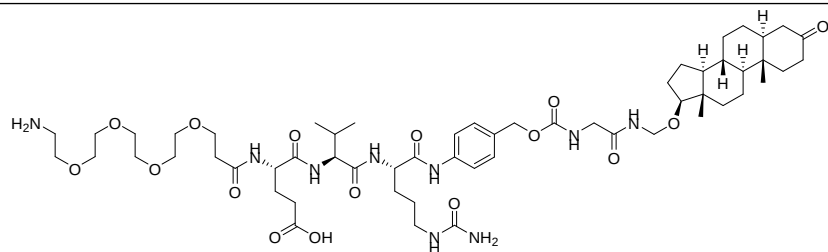
R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-6} , $(CH_2)_{0-6}-OH$, $(CH_2)_{0-6}-NH_2$, $(CH_2)_{0-6}-NH-C_{1-3}$ alquilo, y $(CH_2)_{0-6}-N-(C_{1-3}$ alquilo) $_2$;

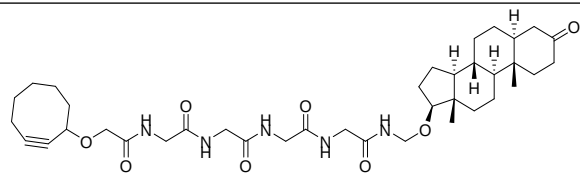
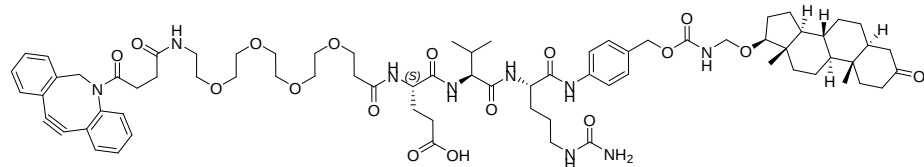
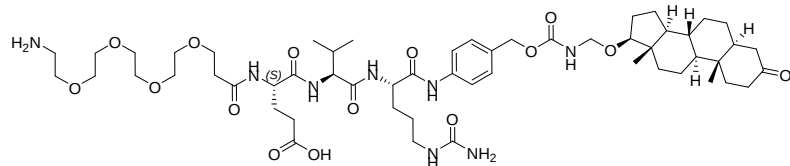
R_3 se selecciona del grupo que consiste en H y un alquilo de C_{1-3} , y

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H y un alquilo de C_{1-3} .

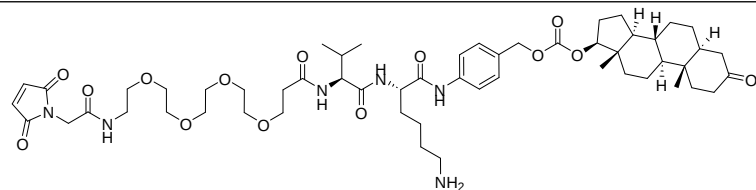
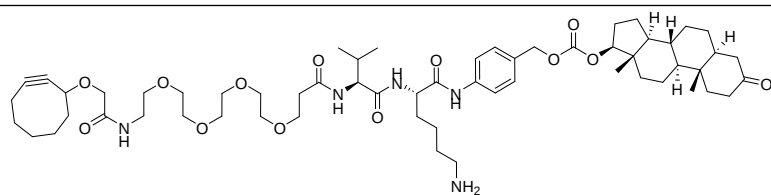
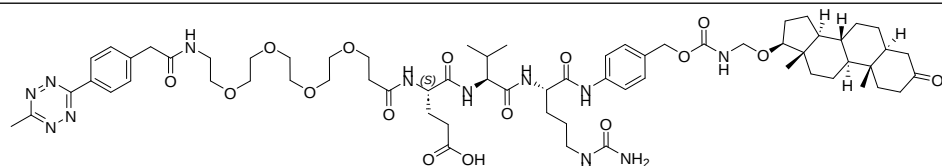
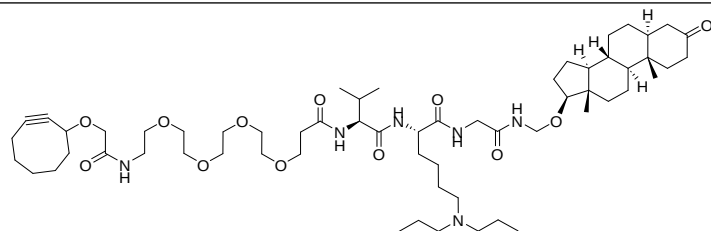
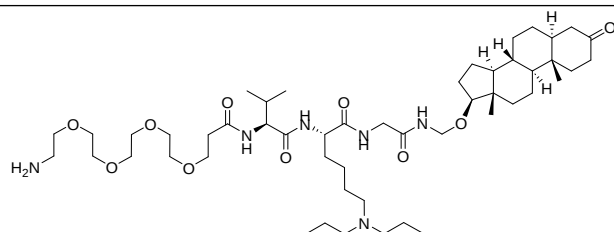
22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21 caracterizado porque tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

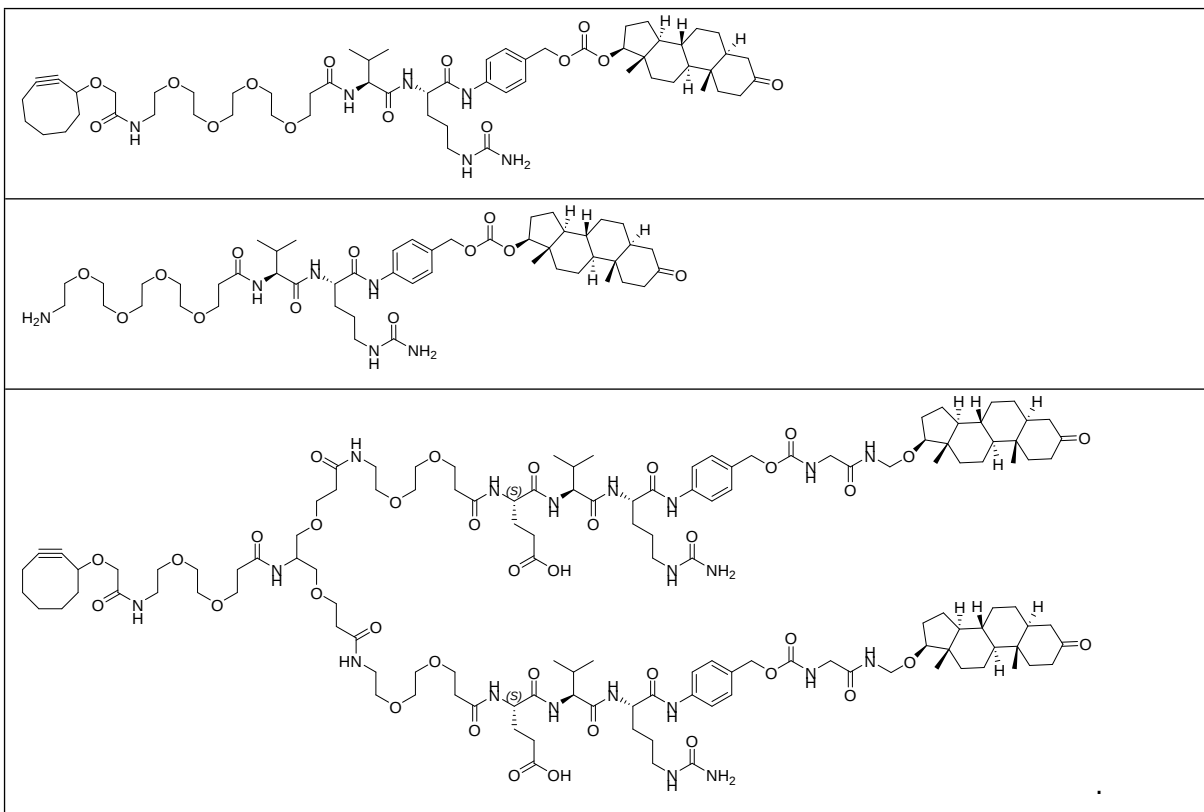






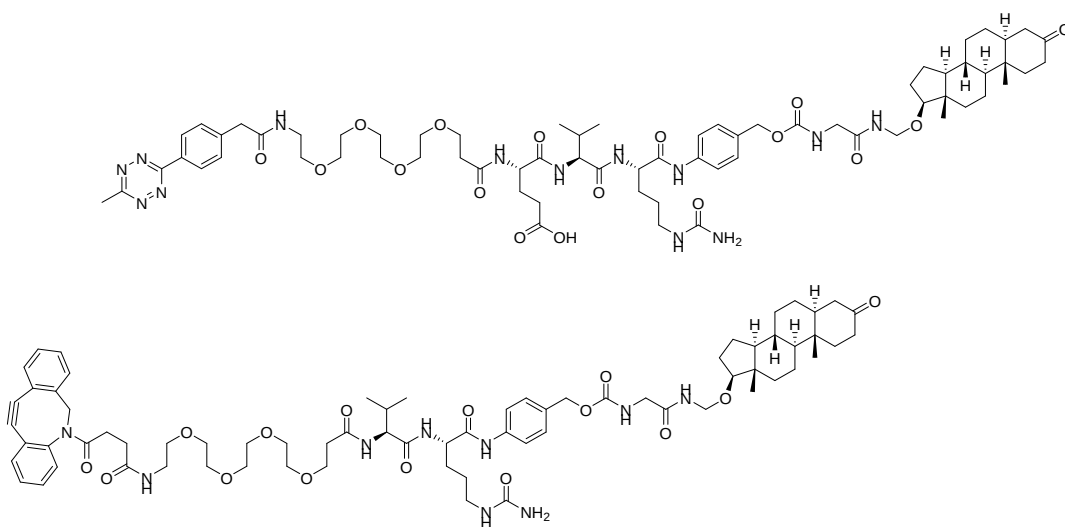
(SEQ ID NO: 292)



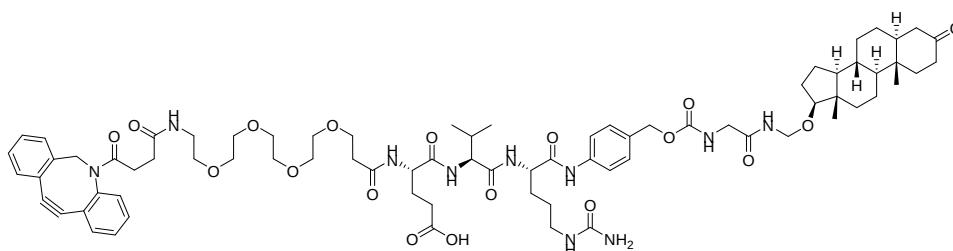


23. Un conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo caracterizado porque comprende una proteína de unión a antígeno que se une específicamente a la subunidad gamma 1 auxiliar de canal activado por voltaje de calcio humano (hCACNG1) conjugada con el enlazador-carga útil seleccionada del grupo que

5 consiste en



y



- 5 **24.** Una composición caracterizada porque comprende una población de los conjugados de fármaco-anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y 23, que tiene una relación fármaco-anticuerpo (DAR) de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8,0.
- 25.** La composición de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque tiene una DAR de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,5.
- 26.** La composición de conformidad con la reivindicación 25 caracterizada porque tiene una DAR de aproximadamente 2,0.
- 10 **27.** La composición de conformidad con la reivindicación 24 caracterizada porque tiene una DAR de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 4,5.
- 28.** La composición de conformidad con la reivindicación 27 caracterizada porque tiene una DAR de aproximadamente 4,0.
- 15 **29.** Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y 23, y un diluyente, un portador y/o un excipiente.
- 30.** Una forma de dosis farmacéutica caracterizada porque comprende el conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y 23 o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 29.
- 20 **31.** Un método para tratar una condición en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque el método comprende administrar al sujeto el conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y 23, la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 29, o la forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 30.
- 25 **32.** El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque la

condición se selecciona del grupo que consiste en atrofia muscular y enfermedades musculares genéticas.

33. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la condición se selecciona del grupo que consiste en atrofia muscular espinal adulta, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), anoctaminopatía, neuropatía autoinmunitaria, distrofia muscular de Becker, miopatía de Bethlem, calapainopatía, caveolinopatía, enfermedad de núcleo central, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), desproporción tipo fibra congénita (CFTD), distrofia muscular congénita, síndrome miasténico congénito (CMS), miopatía congénita, distrofia miotónica congénita, dermatomiositis (DM), trastornos de la unión neuromuscular, miopatía distal con vacuolas con reborde (DMRV), distrofia muscular de Duchenne (DMD), distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia muscular facioscapulohumeral (FSHD), distrofia muscular facioscapuloperoneal (FSPD), fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo V (GSD V), miopatía GNE (GNEM), miopatía hereditaria por cuerpos de inclusión (HIBM), miopatía hereditaria por cuerpos de inclusión tipo 2 (HIBM 2), neuropatía motora y sensitiva hereditaria (HMSN), neuropatías hereditarias, miositis por cuerpos de inclusión (IBM), atrofia muscular espinal progresiva infantil, neuropatía inflamatoria, mielitis infecciosa, atrofia muscular espinal intermedia, dermatomiositis juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, Landouzy-Dejerine, distrofias musculares de cinturas (LGMD), enfermedad de McArdle, distrofia muscular congénita por deficiencia de merosina, miopatía metabólica, miopatía minicore, miopatía multicor, miopatía mitocondrial, distrofia muscular, miastenia gravis, miopatía miofibrilar, miositis, miositis osificante progresiva (MOP), distrofia miotónica, miopatía miotubular y otras miopatías centronucleares, miopatía nemalínica, miopatía de Nonaka, distrofia muscular oculofaríngea (OPMD), parálisis periódica, polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM), miopatía conservadora de cuádriceps (QSM), sarcoglicanopatía, sarcopenia, miopatía relacionada con SEPN1, atrofia muscular espinal (SMA), enfermedad de Steinert, distrofia muscular congénita de Ullrich, enfermedad de VCP y pérdida progresiva de masa y fuerza muscular relacionada con la edad.

34. Un método para administrar selectivamente un compuesto en una célula, caracterizado porque el compuesto es el conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y 23.

35. Un método para dirigirse selectivamente a un antígeno en una superficie de una célula con un compuesto, caracterizado porque el compuesto es de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y 23.

36. El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque la célula es una célula de mamífero.

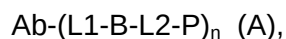
37. El método de conformidad con la reivindicación 35 o reivindicación 36,
5 caracterizado porque la célula es una célula humana.

38. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35-37, caracterizado porque la célula es una célula muscular.

39. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-38, caracterizado porque el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra de manera
10 intramuscular, de manera intravenosa o de manera subcutánea.

40. Un método para provocar la internalización de un compuesto por una miofibra, el método caracterizado porque comprende poner en contacto la miofibra con el conjugado de anticuerpo-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y 23.

41. Un método para producir un compuesto caracterizado porque tiene una
15 estructura de acuerdo con la fórmula (A):



o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, en donde:

Ab es una proteína de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-14;

L1 es un primer enlazador unido covalentemente a la cadena lateral de un residuo de
20 glutamina del Ab;

B es una porción que comprende un triazol;

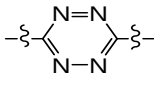
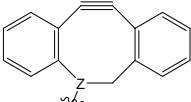
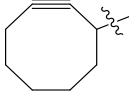
L2 es un segundo enlazador unido covalentemente al agente terapéutico P;

P es un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en DHT y proDHT, y

n es un número entero de 1 a 8, en donde el método comprende los pasos de:

a) poner en contacto, en la presencia de una transglutaminasa, el A que comprende al
25 menos un residuo de glutamina con al menos un compuesto L1-B';

b) poner en contacto el producto del paso a) con uno o más equivalentes de un compuesto B"-L2-P, en donde el grupo B" es capaz de unirse covalentemente al grupo B',

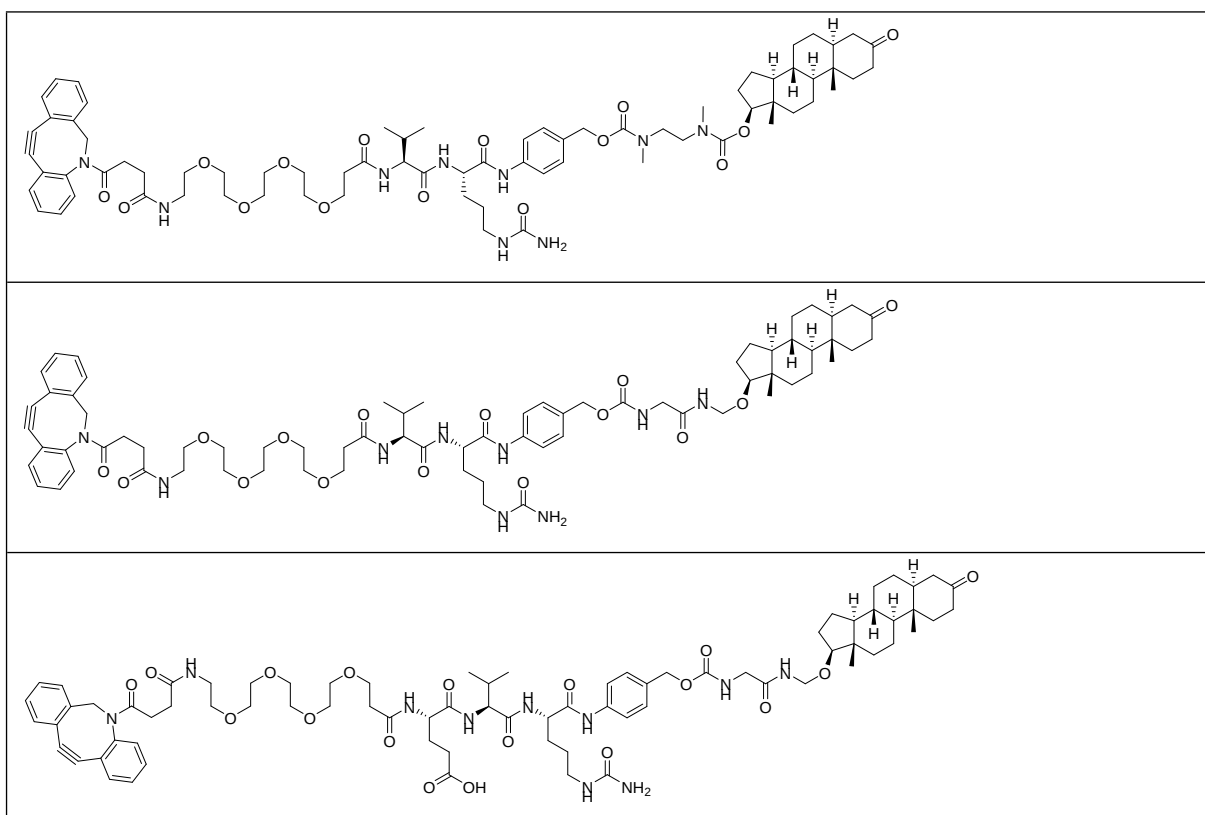
en donde uno de los grupos B' y B" se selecciona de $-N_3$ y ; y el otro de los grupos B' y B" se selecciona de $-\xi \equiv \xi-$, ; y , donde Z es C o N; y

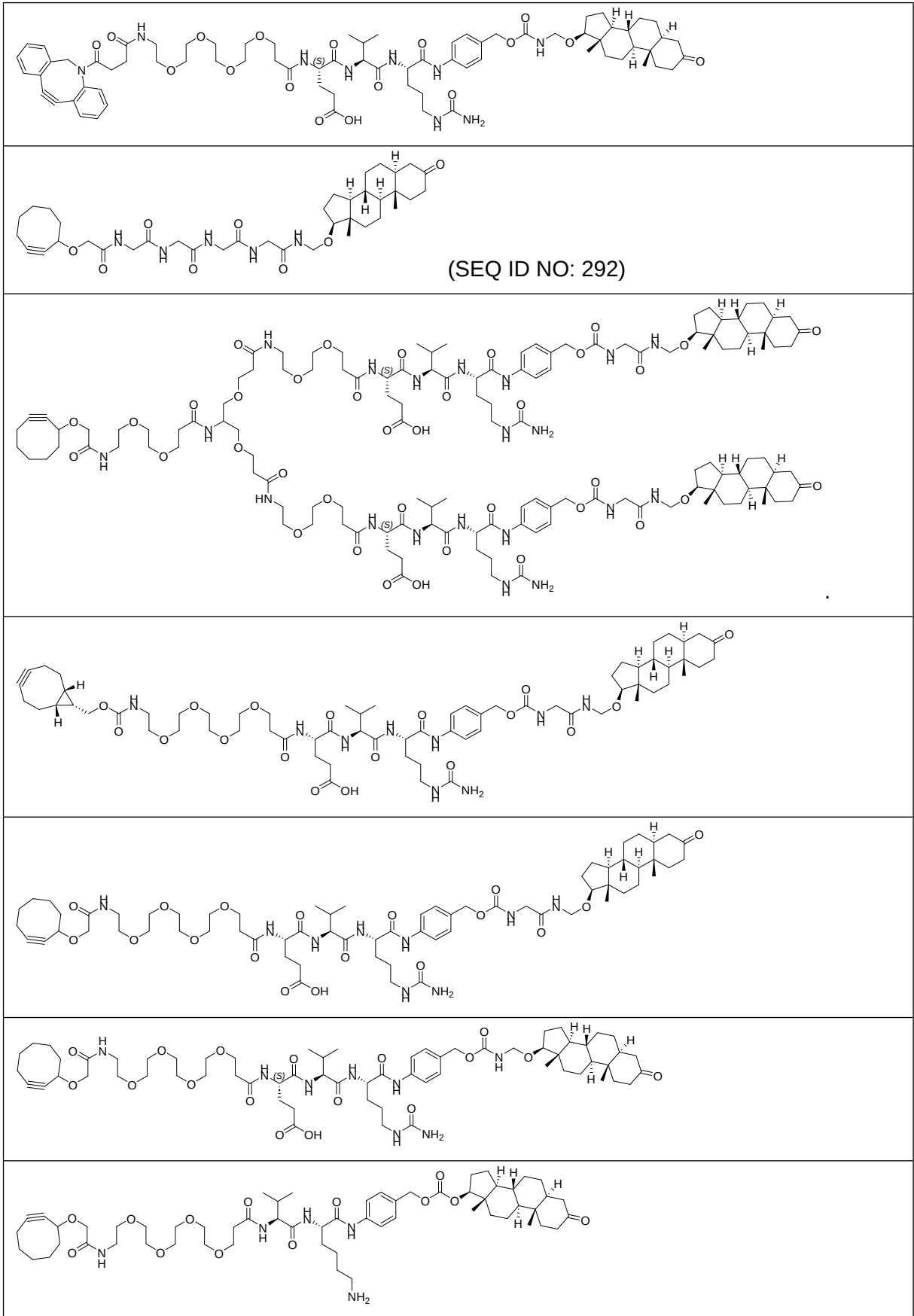
5 c) aislar el compuesto producido de la fórmula (A).

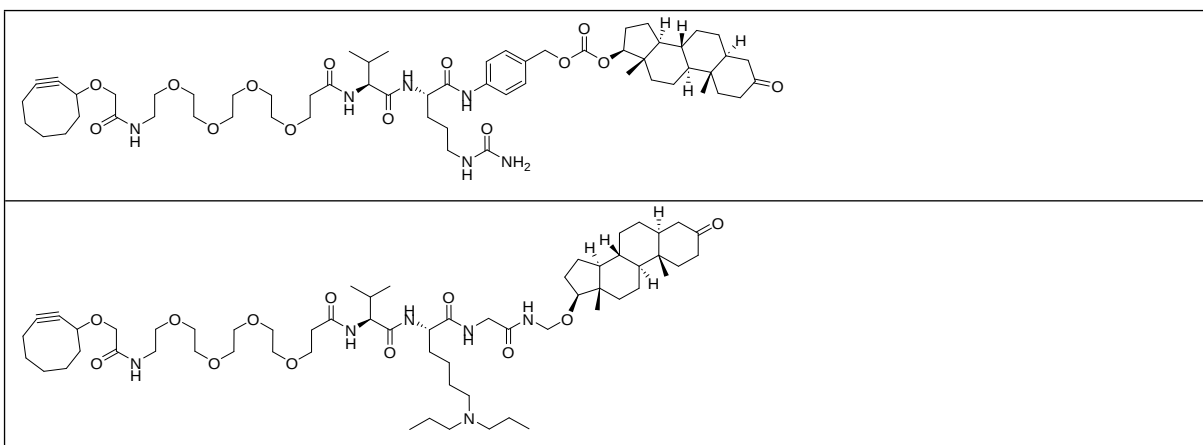
42. El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque la A tiene residuos de glutamina en las posiciones 295 (Q295) y 297 (N297Q).

43. El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque el L1-B' tiene la estructura $H_2N-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-N_3$.

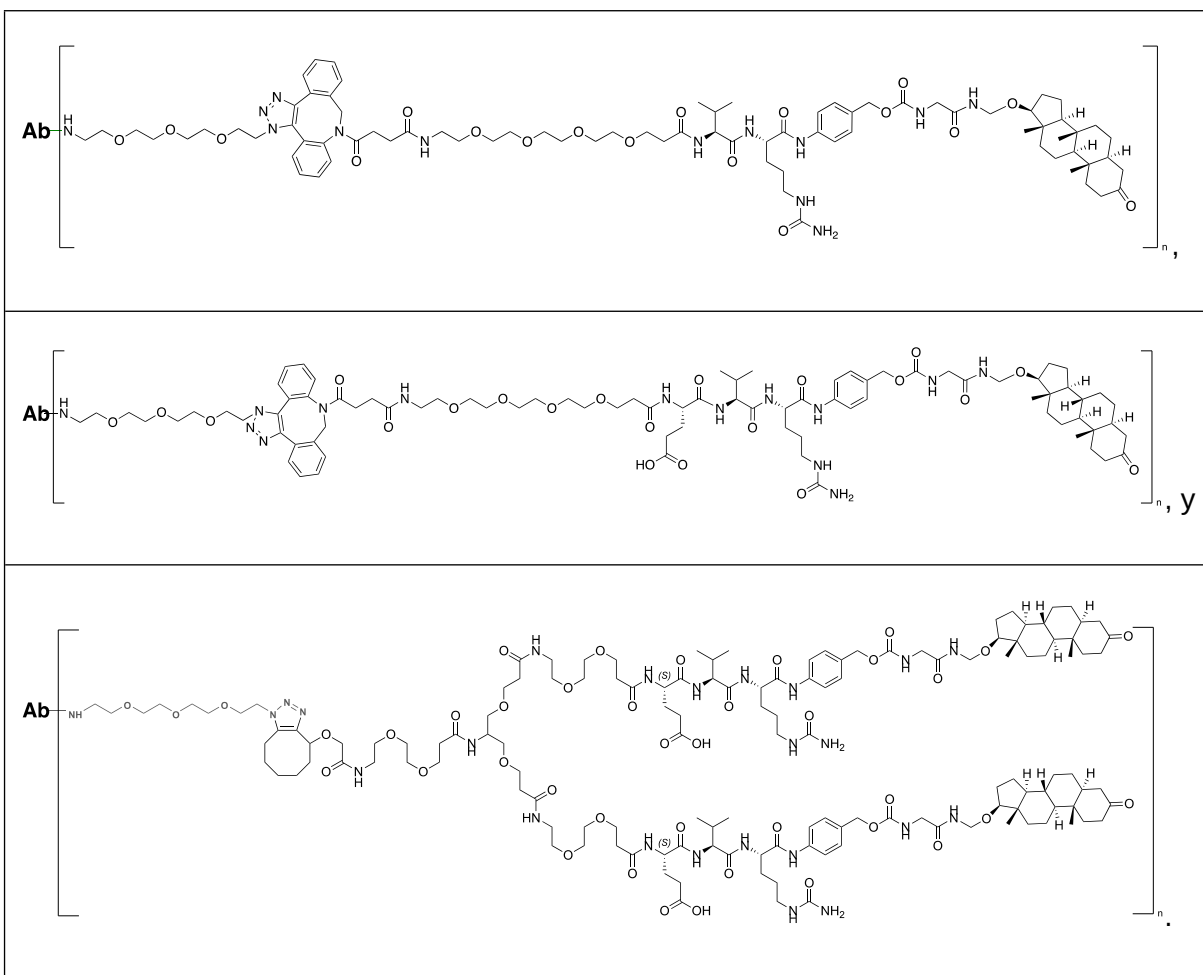
10 **44.** El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque el compuesto B"-L2-P tiene la estructura seleccionada del grupo que consiste en:







45. El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (A) tiene la estructura seleccionada del grupo que consiste en:



46. Un método para producir un compuesto caracterizado porque tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (I):

5

A – [L – P]_y (I),

en donde A es una proteína de unión a antígeno;

L es un enlazador;

P es un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en DHT y proDHT, y

y es un número entero de 1 a 8, en donde el método comprende los pasos de:

- 5 a) poner en contacto, en la presencia de una transglutaminasa, el A que comprende al menos un residuo de glutamina con al menos un compuesto L-P, en donde el compuesto L-P tiene al menos una porción de amina terminal, y
- b) aislar el compuesto producido de la fórmula (I).

47. El método de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado porque el
10 compuesto L-P tiene la estructura seleccionada del grupo que consiste en:

