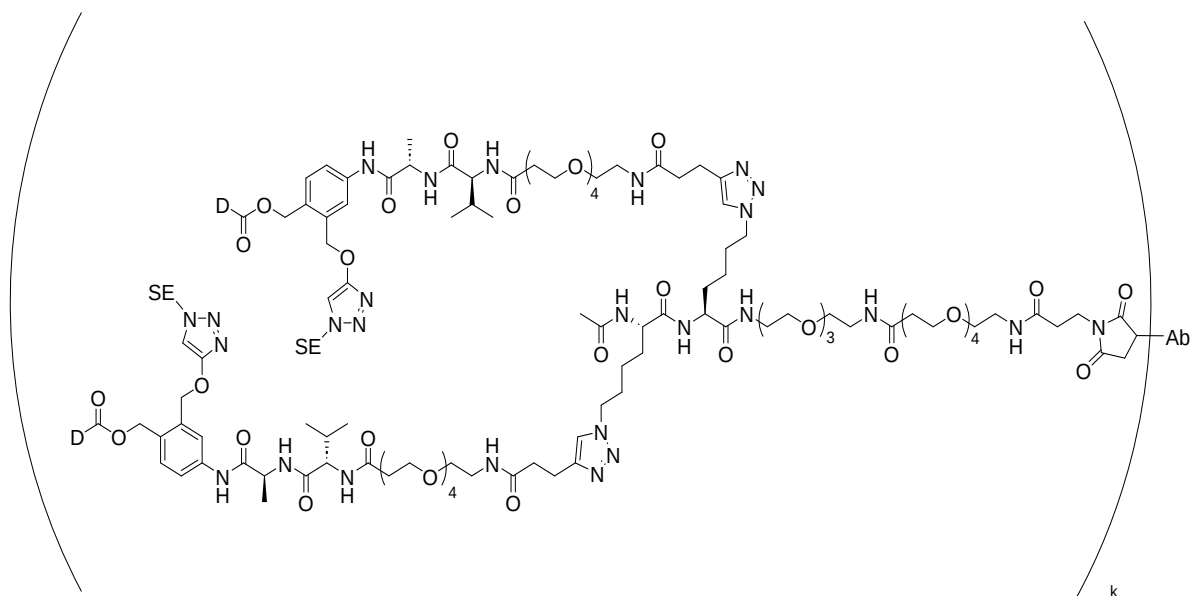


REIVINDICACIONES

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



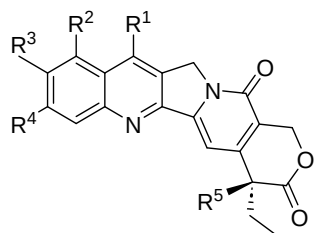
Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en donde:

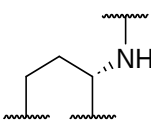
k es un número entero entre 2 y 4;

Ab es un anticuerpo anti-GUCY2C;

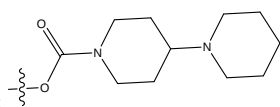
D es una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada entre



en donde:

– R² y R¹ forman juntos , R³ es -CH₃, R⁴ es -F y R⁵ es -OH; o

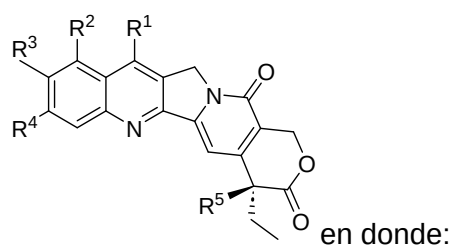
– R¹ es -H, R² es -CH₂N(CH₃)₂, R³ -OH, R⁴ es -H y R⁵ es -O-; o

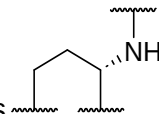
– R¹ es -CH₂CH₃, R² es -H, R³ es , y R⁴ es -H y R⁵ es -O-; o

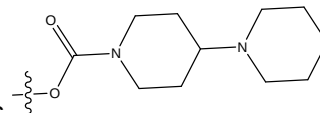
- R¹ es -H, R² es -NO₂, R³ -H, y R⁴ es -H y R⁵ es -O-; o
- R¹ es -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂, R² es -H, R³ -H, y R⁴ es -H y R⁵ es -O-; o
- R¹ es -CH₂CH₃, R² es -H, R³ -OH, y R⁴ es -H y R⁵ es -O-;

SE es un grupo potenciador de la solubilidad y comprende una alfa ciclodextrina, una beta ciclodextrina, una gamma ciclodextrina, una polisarcosina, un PEG o un polialcohol de hidratos de carbono.

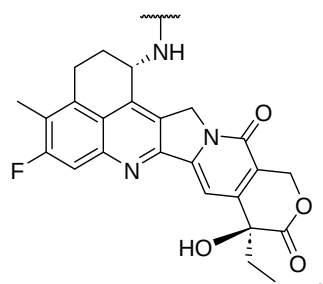
2. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D es



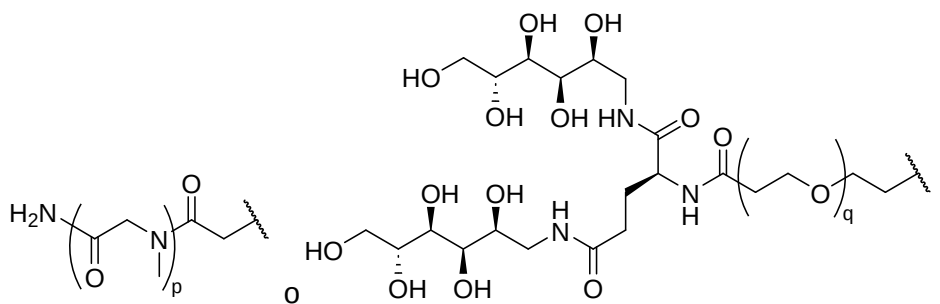
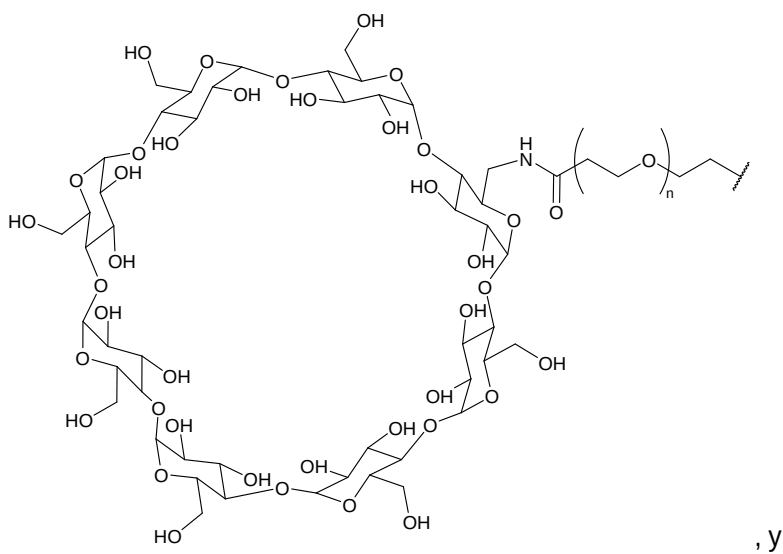
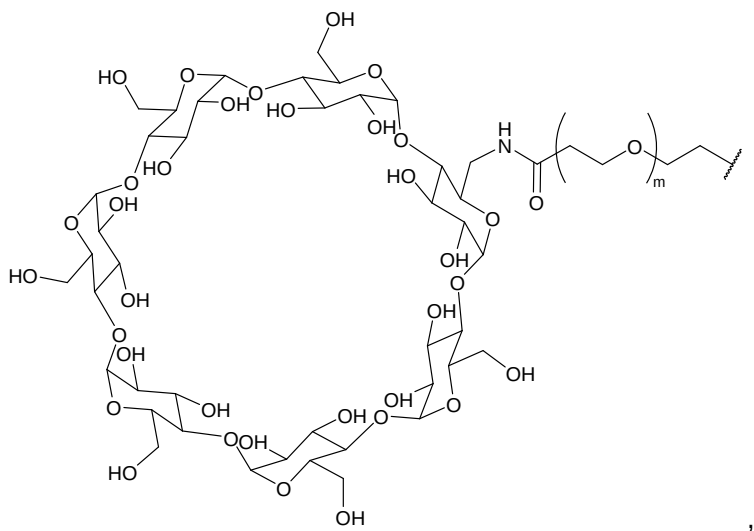
- R² y R¹ forman juntos , R³ es -CH₃, R⁴ es -F y R⁵ es -OH; o
- R¹ es -H, R² es -CH₂N(CH₃)₂, R³ -OH, R⁴ es -H y R⁵ es -O-; o

- R¹ es -CH₂CH₃, R² es -H, R³ es , y R⁴ es -H y R⁵ es -O-.

3. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que D es



4.El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el SE se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

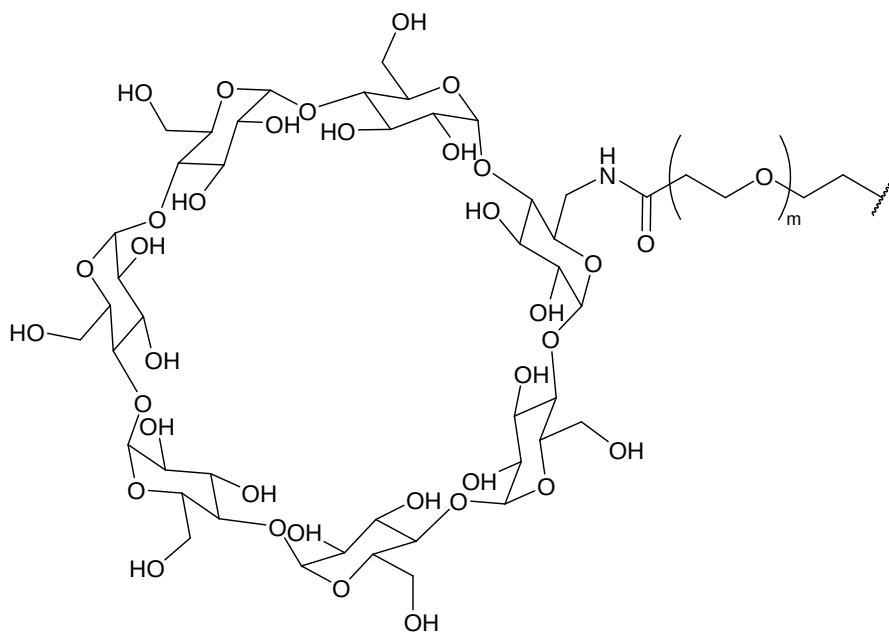
m es de 2 a 12;

n es de 2 a 12;

p es de 1 a 20;

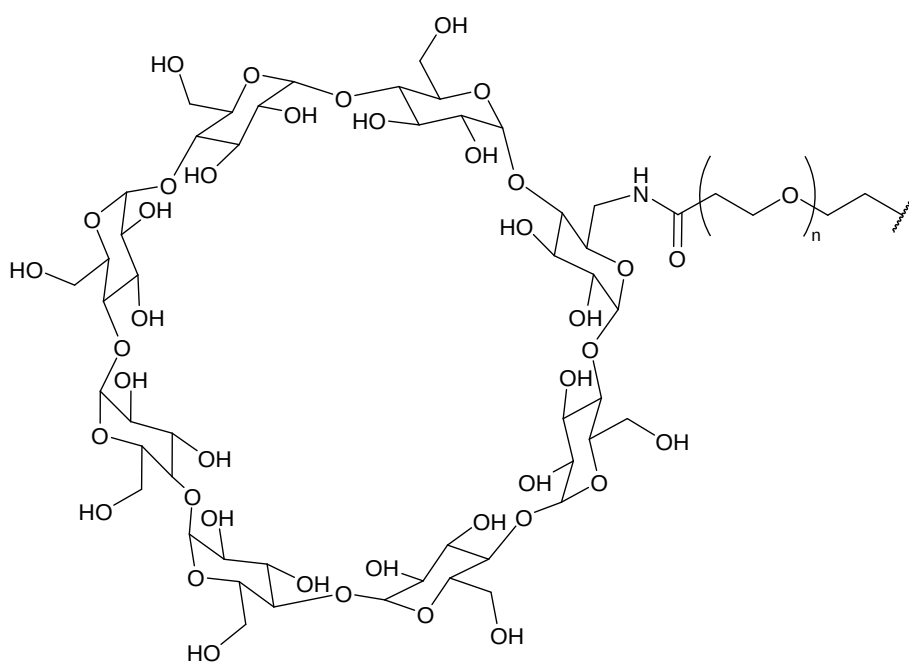
q es de 2 a 12.

5. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 4, en el que SE es:



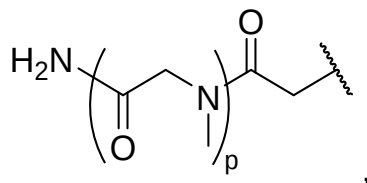
y m es 4 u 8.

6. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 4, en el que SE es:



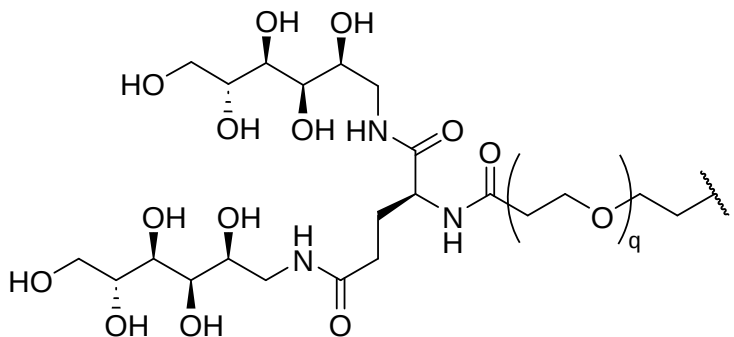
y n es 4.

7. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 4, en el que SE es:



y p es 10.

8. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 4, en el que SE es:



y q es 8.

9. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el anticuerpo reconoce y se une específicamente a una secuencia diana o epítipo de un antígeno, preferiblemente el anticuerpo es uno de:

- un anticuerpo monoclonal;
- un fragmento de anticuerpo funcional o un derivado de anticuerpo, como un fragmento variable de cadena única (scFv), un fragmento de unión a antígeno, como un fragmento Fab, un fragmento F(ab'), un fragmento F(ab')₂ o una construcción de anticuerpo bi- o tri-específica,
- un Diacuerpo,
- un anticuerpo camélido,
- un anticuerpo de dominio,
- un nanocuerpo,
- un homodímero bivalente con dos cadenas formadas por scFvs,
- un anticuerpo de tiburón,

- un anticuerpo compuesto por secuencias marco de primates del nuevo mundo más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de primates que no son del nuevo mundo o
 - una construcción dimerizada que comprende un dominio de cadena pesada constante 3 (CH₃), una cadena ligera variable (V_L) y una cadena pesada variable (V_H).
10. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal que reconoce y se une a una secuencia diana o epítipo de Guanilato Ciclasa 2C (GUCY2C), preferiblemente Guanilato Ciclasa 2C humana o de cinomolgus, más preferiblemente Guanilato Ciclasa 2C humana
- .
11. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el anticuerpo comprende una región de unión a antígeno que comprende:
- una región variable de cadena ligera mAb1 (mAb1 V_L) región determinante de la complementariedad (CDR_L) secuencias CDR_L1 de SEQ ID NO: 1, CDR_L2 de SEQ ID NO: 2 y CDR_L3 de SEQ ID NO: 3 y
 - una región variable de cadena pesada mAb1 (mAb1 V_H) CDR_H1 de SEQ ID NO: 4, CDR_H2 de SEQ ID NO: 5 y CDR_H3 de SEQ ID NO: 6.
12. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el anticuerpo comprende una región de unión a antígeno que comprende:
- una región variable de cadena ligera mAb8 (mAb8 V_L) región determinante de la complementariedad (CDR_L) secuencias CDR_L1 de SEQ ID NO: 1, CDR_L2 de SEQ ID NO: 2 y CDR_L3 de SEQ ID NO: 7 y
 - una región variable de cadena pesada mAb8 (mAb8 V_H) CDR_H1 de SEQ ID NO: 4, CDR_H2 de SEQ ID NO: 5 y CDR_H3 de SEQ ID NO: 6.
13. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el anticuerpo comprende una región de unión a antígeno que comprende:
- una región variable de cadena ligera mAb41 (mAb41 V_L) región determinante de la complementariedad (CDR_L) secuencias CDR_L1 de SEQ ID NO: 8, CDR_L2 de SEQ ID NO: 9 y CDR_L3 de SEQ ID NO: 10 y
 - una región variable de cadena pesada mAb41 (mAb41 V_H) CDR_H1 de SEQ ID NO: 11, CDR_H2 de SEQ ID NO: 12 y CDR_H3 de SEQ ID NO: 13.

14. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el anticuerpo comprende una región de unión a antígeno que comprende:

- el mAb1 V_L comprende una región marco 1 (FR_L1) de SEQ ID NO: 14, CDR_L1 de SEQ ID NO: 1, un FR_L2 de SEQ ID NO: 15, CDR_L2 de SEQ ID NO: 2, un FR_L3 de SEQ ID NO: 16, CDR_L3 de SEQ ID NO: 3 y un FR_L4 de SEQ ID NO: 17; y
- el mAb1 V_H comprende una región marco 1 (FR_H1) de SEQ ID NO: 18, CDR_H1 de SEQ ID NO: 4, un FR_H2 de SEQ ID NO: 19, CDR_H2 de SEQ ID NO: 5, un FR_H3 de SEQ ID NO: 20, CDR_H3 de SEQ ID NO: 6 y un FR_H4 de SEQ ID NO: 21.

15. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el anticuerpo comprende una región de unión a antígeno que comprende:

- el mAb8 V_L comprende una región marco 1 (FR_L1) de SEQ ID NO: 22, CDR_L1 de SEQ ID NO: 1, un FR_L2 de SEQ ID NO: 15, CDR_L2 de SEQ ID NO: 2, un FR_L3 de SEQ ID NO: 23, CDR_L3 de SEQ ID NO: 7 y un FR_L4 de SEQ ID NO: 24; y
- el mAb8 V_H comprende una región marco 1 (FR_H1) de SEQ ID NO: 18, CDR_H1 de SEQ ID NO: 4, un FR_H2 de SEQ ID NO: 19, CDR_H2 de SEQ ID NO: 5, un FR_H3 de SEQ ID NO: 20, CDR_H3 de SEQ ID NO: 6 y un FR_H4 de SEQ ID NO: 21.

16. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el anticuerpo comprende una región de unión a antígeno que comprende:

- el mAb41 V_L comprende una región marco 1 (FR_L1) de SEQ ID NO: 25, CDR_L1 de SEQ ID NO: 8, un FR_L2 de SEQ ID NO: 26, CDR_L2 de SEQ ID NO: 9, un FR_L3 de SEQ ID NO: 27, CDR_L3 de SEQ ID NO: 10 y un FR_L4 de SEQ ID NO: 28; y
- el mAb41 V_H comprende una región marco 1 (FR_H1) de la SEQ ID NO: 29, CDR_H1 de la SEQ ID NO: 11, una FR_H2 de la SEQ ID NO: 30, CDR_H2 de la SEQ ID NO: 12, una FR_H3 de la SEQ ID NO: 31, CDR_H3 de la SEQ ID NO: 13 y una FR_H4 de la SEQ ID NO: 21.

17. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el anticuerpo comprende una región de unión a antígeno que comprende:

- el mAb1 V_L de SEQ ID NO: 32 y
- el mAb1 V_H de SEQ ID NO: 33.

18. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el anticuerpo comprende una región de unión a antígeno que comprende:

- el mAb8 V_L de SEQ ID NO: 34 y
- el mAb8 V_H de SEQ ID NO: 35.

19. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el anticuerpo comprende una región de unión a antígeno que comprende:

- el mAb41 V_L de SEQ ID NO: 36 y
- el mAb41 V_H de SEQ ID NO: 37.

20. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que el anticuerpo es: (a) un anticuerpo humanizado o humano; y/o (b) un anticuerpo de tipo IgG, preferiblemente un anticuerpo IgG1; y/o (c) un anticuerpo recombinante.

21. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada (Fc) que comprende la sustitución de aminoácidos D265C, preferiblemente dicha región constante de cadena pesada (Fc) comprende las sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y D265C (según el sistema de numeración de la UE).

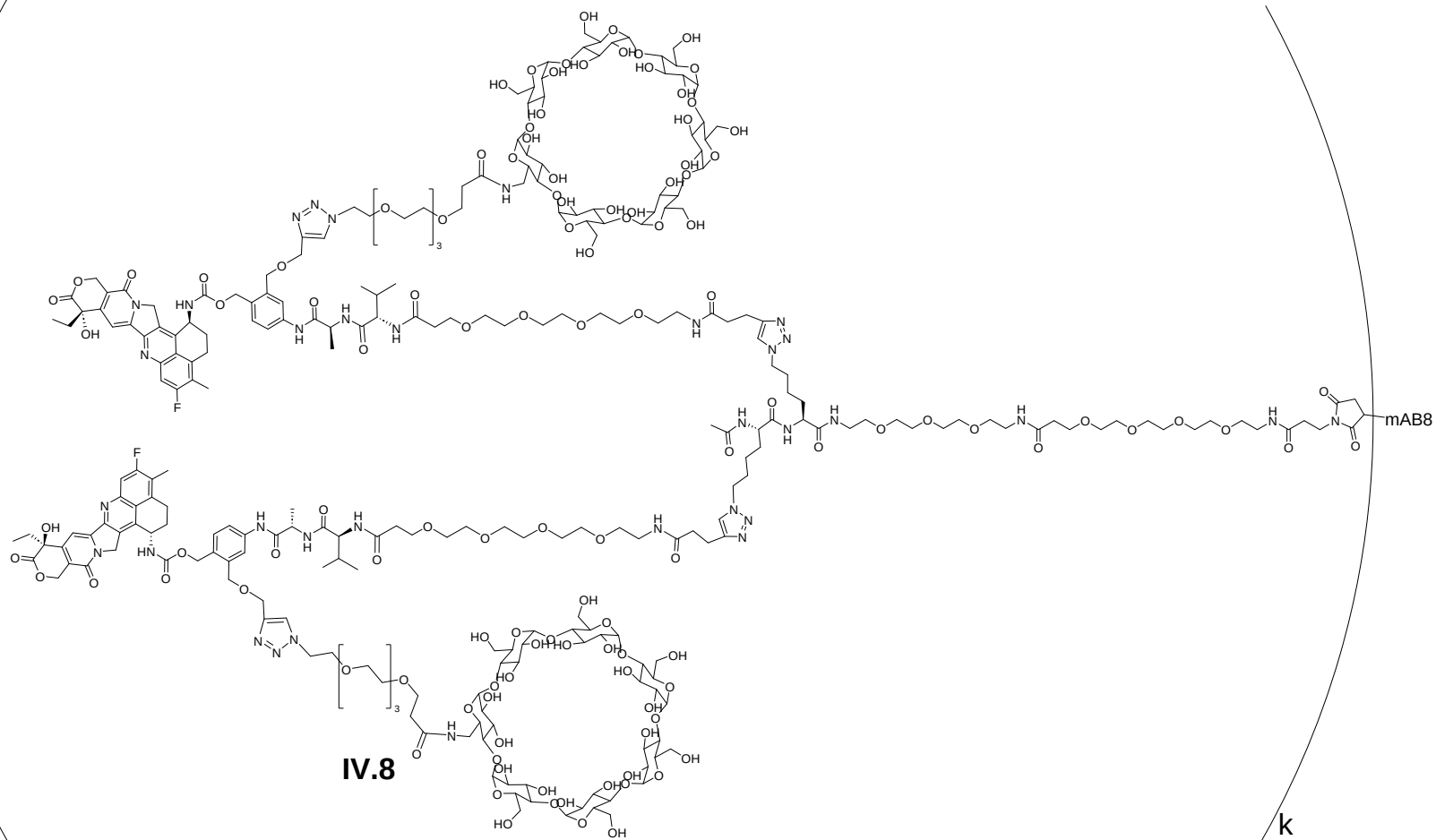
22. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el anticuerpo comprende

- una cadena pesada mAb1-D265C de SEQ ID NO: 39; o
- una cadena pesada mAb8-D265C de SEQ ID NO: 40; o
- una mAb41-D265C de SEQ ID NO: 41.

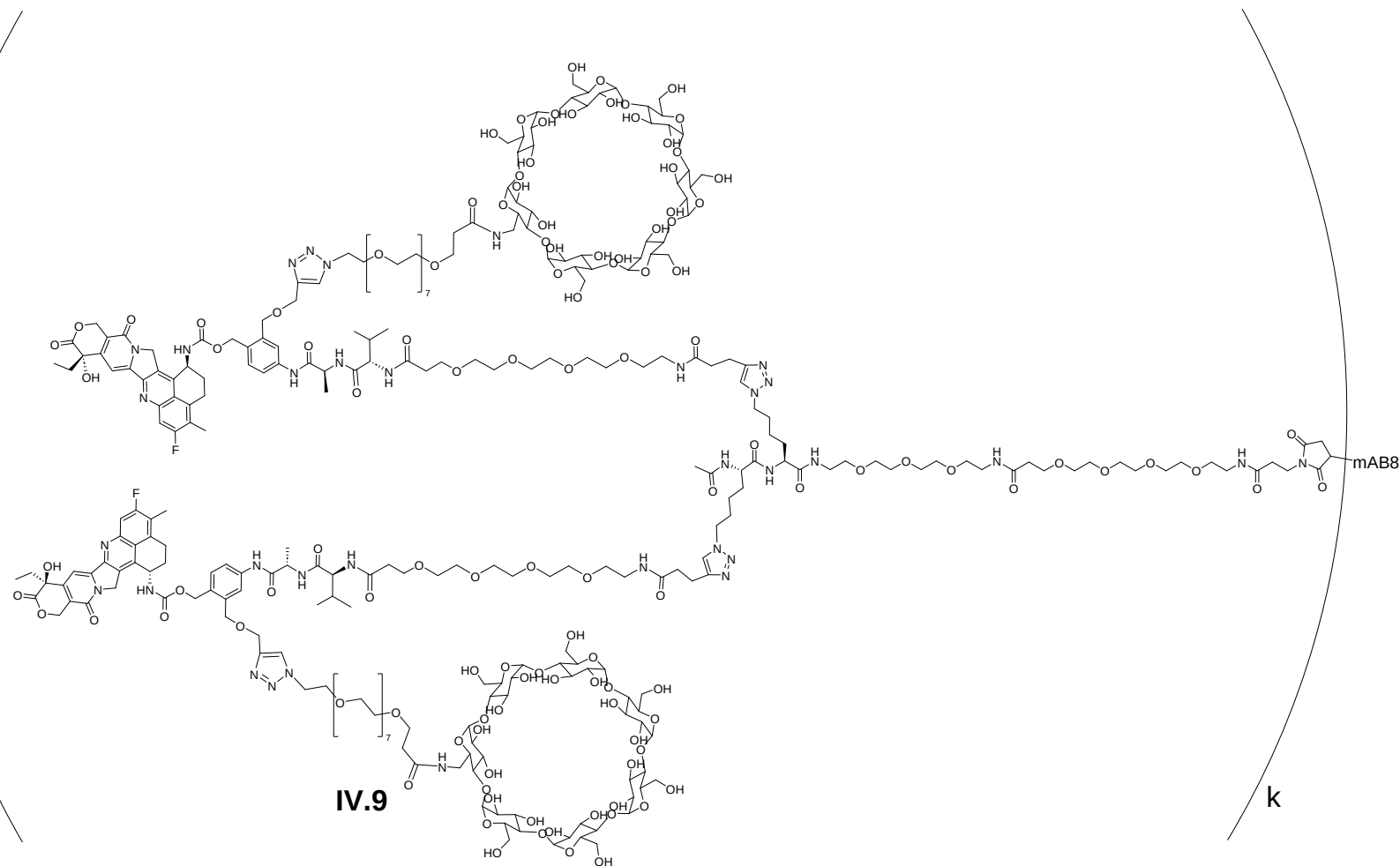
23. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el anticuerpo comprende

- una cadena pesada mAb1-L234A-L235A-D265C de SEQ ID NO: 42; o
- una cadena pesada mAb8-L234A-L235A-D265C de SEQ ID NO: 43; o
- una mAb41-L234A-L235A-D265C de SEQ ID NO: 44.

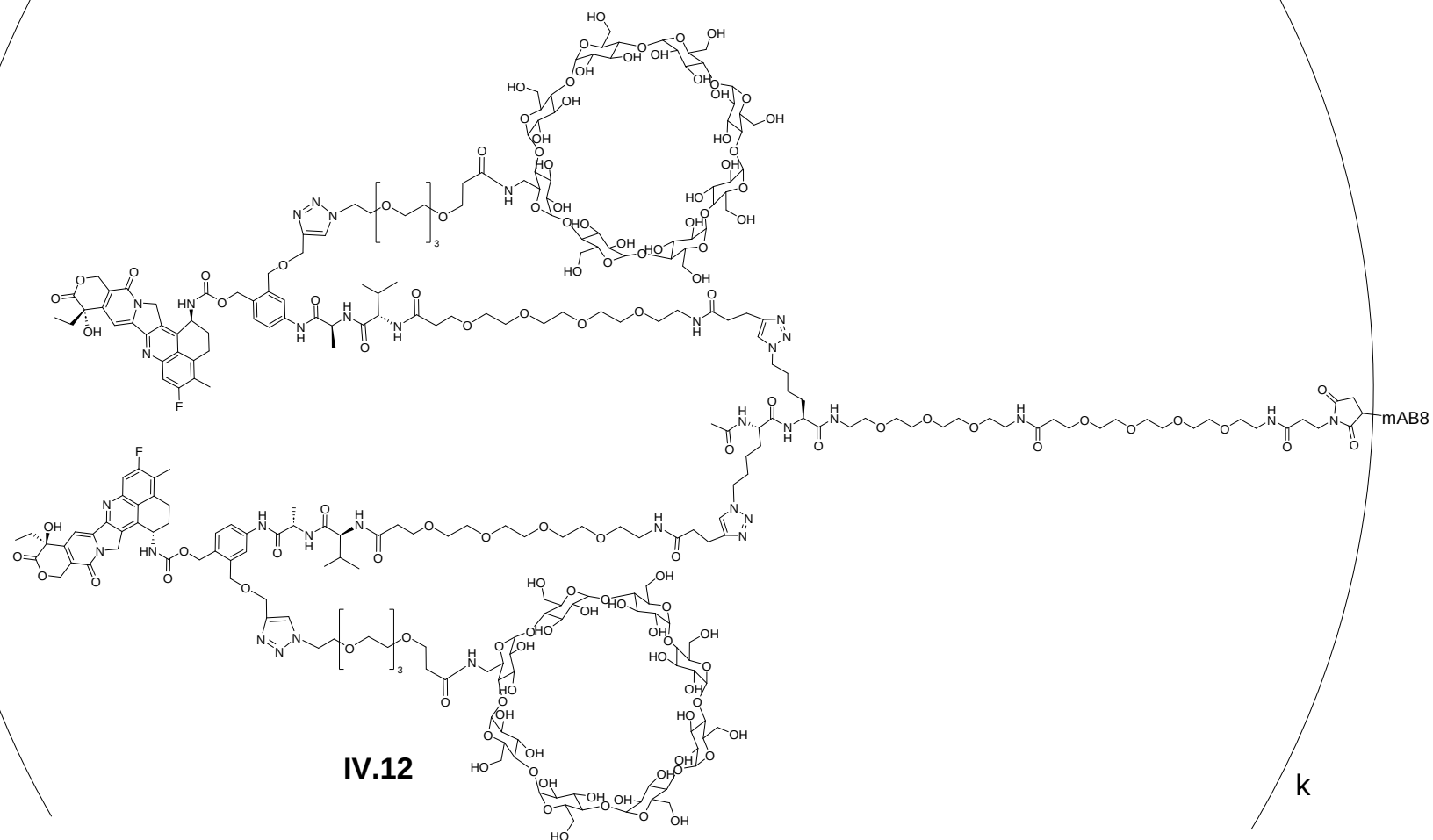
24. El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que el conjugado anticuerpo-fármaco es:



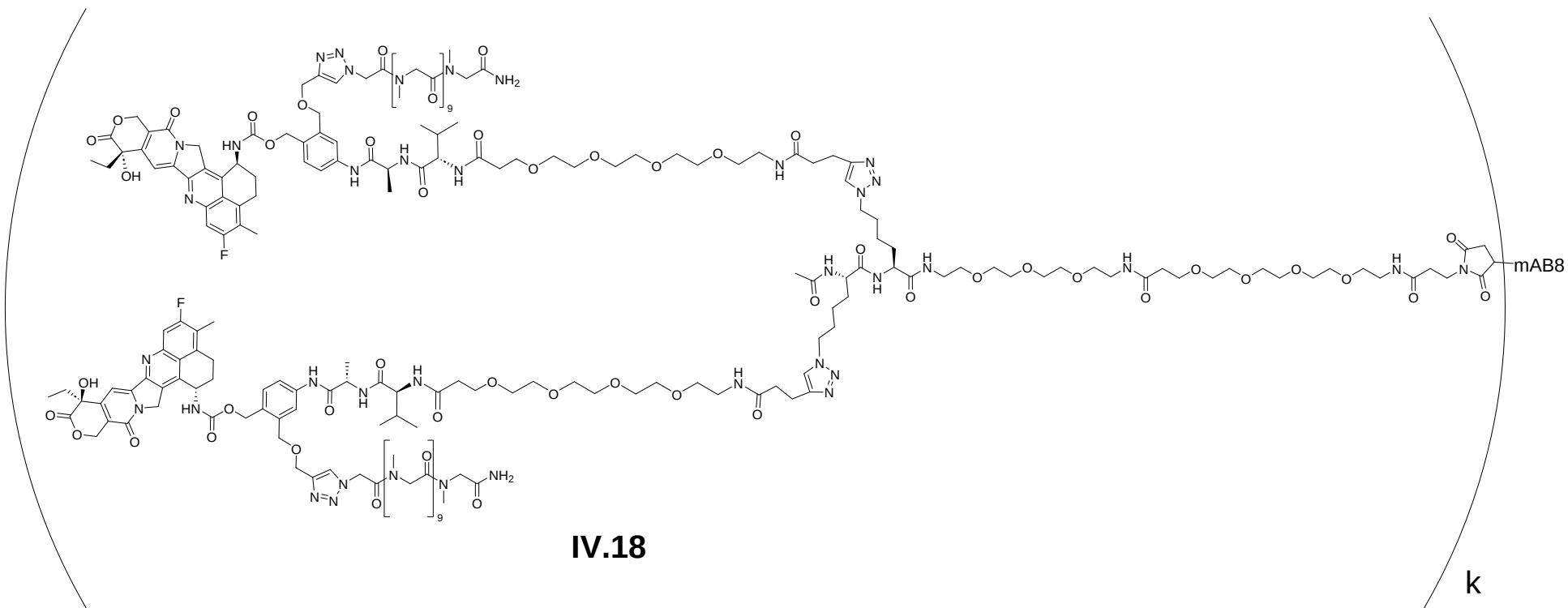
en donde k es 2; o



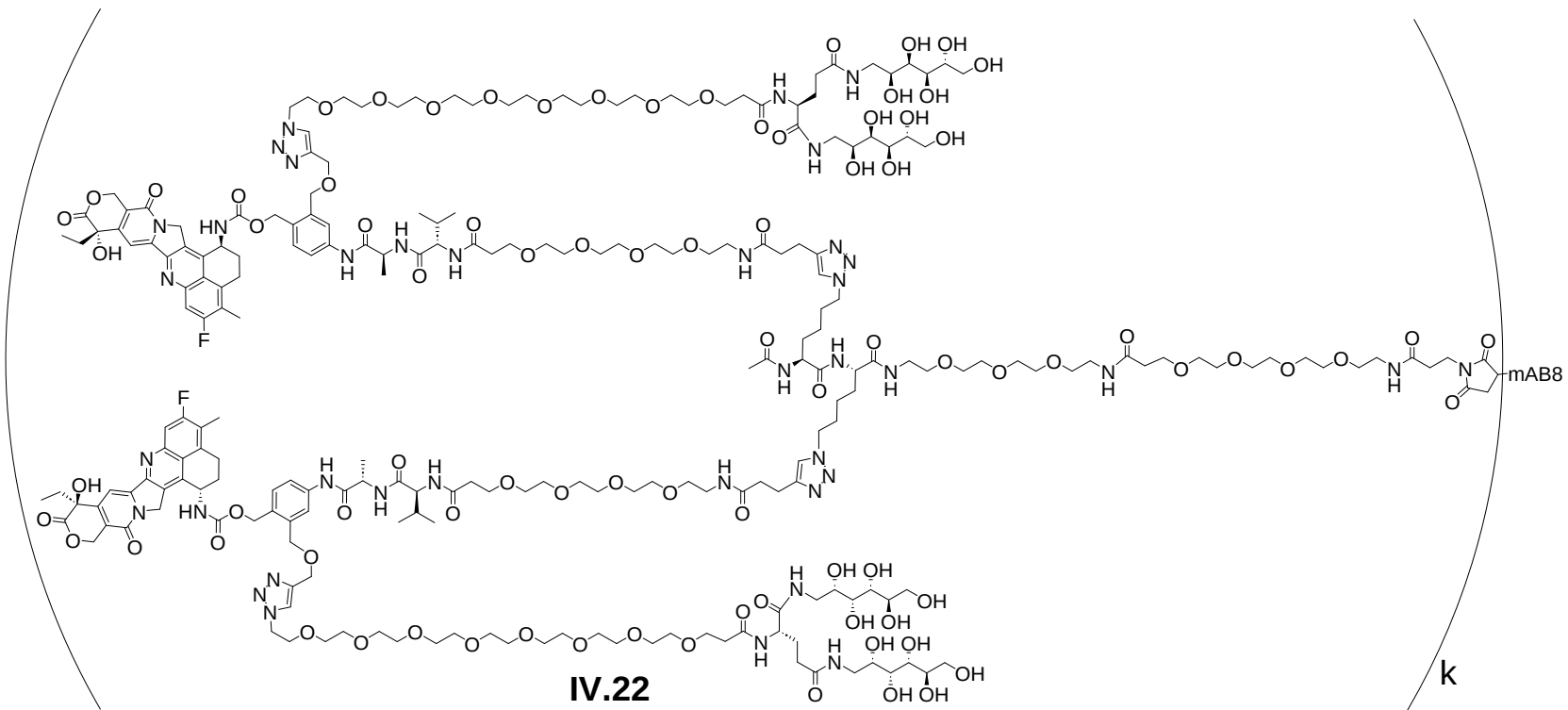
en donde k es 2; o



en donde k es 2; o



en donde k es 2; o

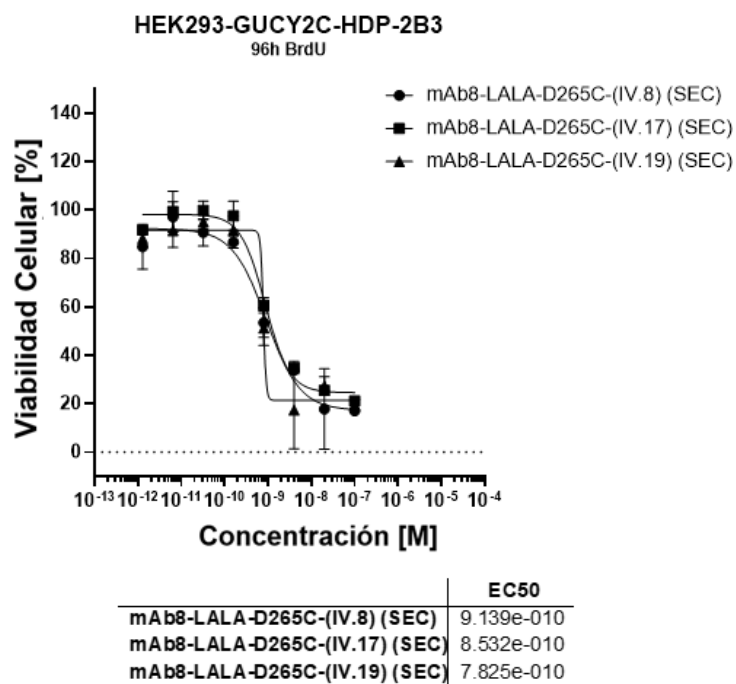


en donde k es 2.

25. - El conjugado anticuerpo-fármaco de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para su uso como medicamento, preferiblemente para su uso en el tratamiento del cáncer, más preferiblemente para el tratamiento del cáncer gastrointestinal, como el cáncer colorrectal (CCR), el cáncer colorrectal metastásico (CCRm) o el cáncer de páncreas.
26. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.
27. Un método para tratar el cáncer, en el que el método comprende administrar el conjugado anticuerpo-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 a un sujeto que lo necesite.
28. El método de la reivindicación 27, en el que el cáncer es un cáncer gastrointestinal.
29. El método de la reivindicación 28, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal (CCR), cáncer colorrectal metastásico (CCRm) y cáncer de páncreas.
30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26-29, que comprende además administrar al sujeto ipilimumab (anti-CTLA-4), nivolumab (anti-PD-1), pembrolizumab (anti-PD-1), y/o atezolizumab (anti-PD-L1).

Resumen

La presente divulgación se refiere a nuevos conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) que comprenden un enlazador modular favorable que enlaza la sustancia farmacológica farmacéuticamente activa con el anticuerpo. La presente divulgación se refiere además a métodos para producir el conjugado anticuerpo-fármaco, así como a usos del mismo y composiciones farmacéuticas que lo comprenden. Las modalidades de la presente divulgación se desarrollaron particularmente como conjugados anticuerpo-fármaco para su uso en el tratamiento de cánceres gastrointestinales positivos para guanilato ciclasa 2C (GUCY2C) y se describirán a continuación con referencia a esta solicitud. Sin embargo, se apreciará que la presente divulgación no se limita a este campo de uso particular.



B

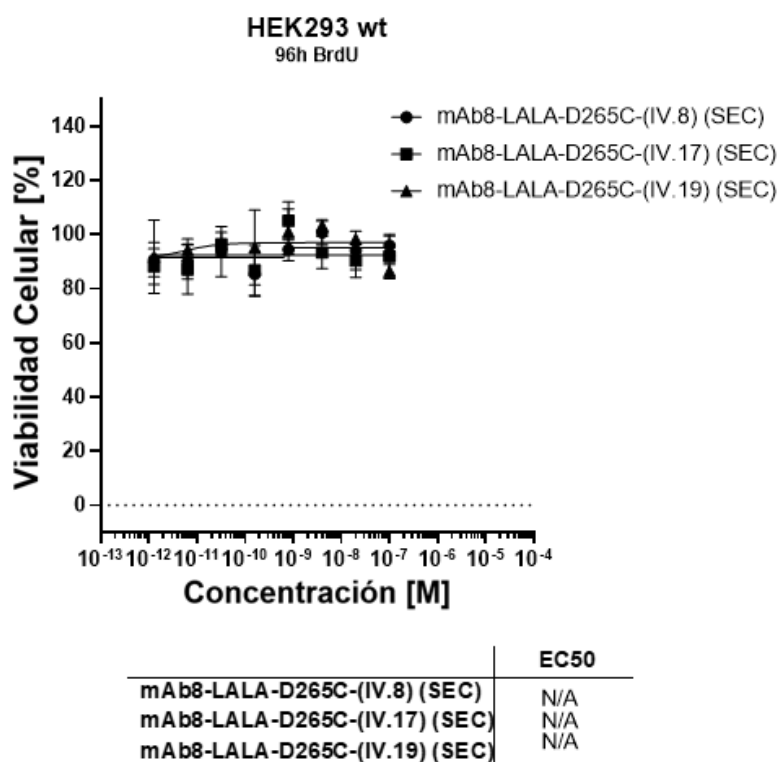
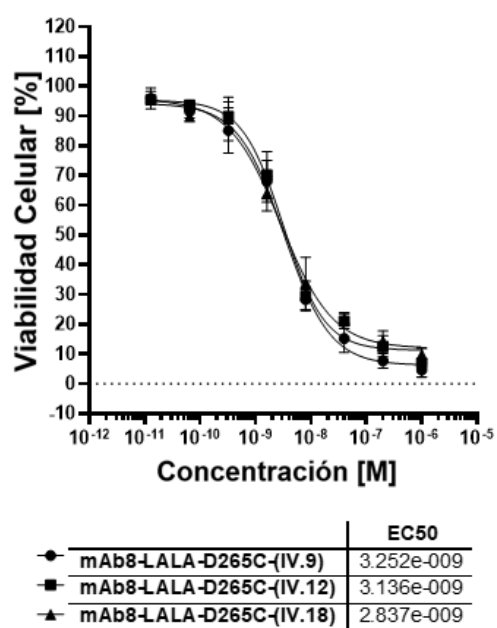


Figura 1

A



B

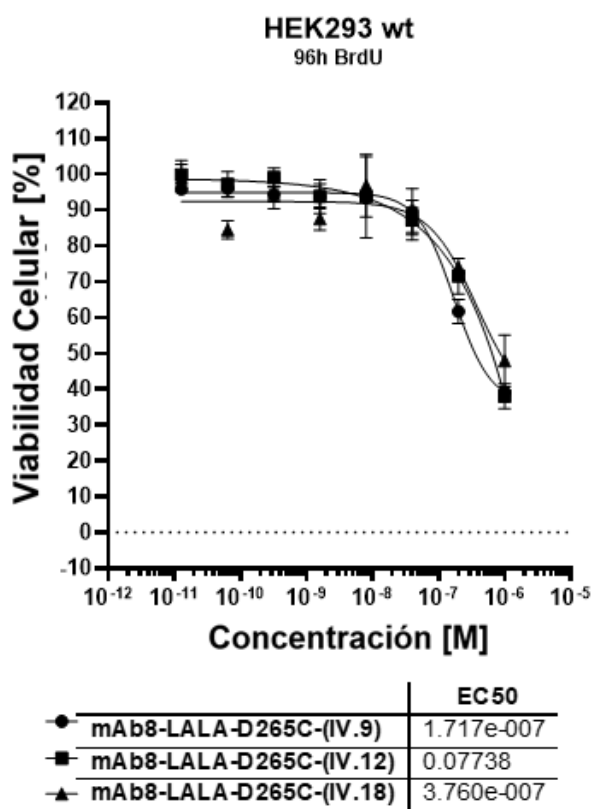


Figura 2

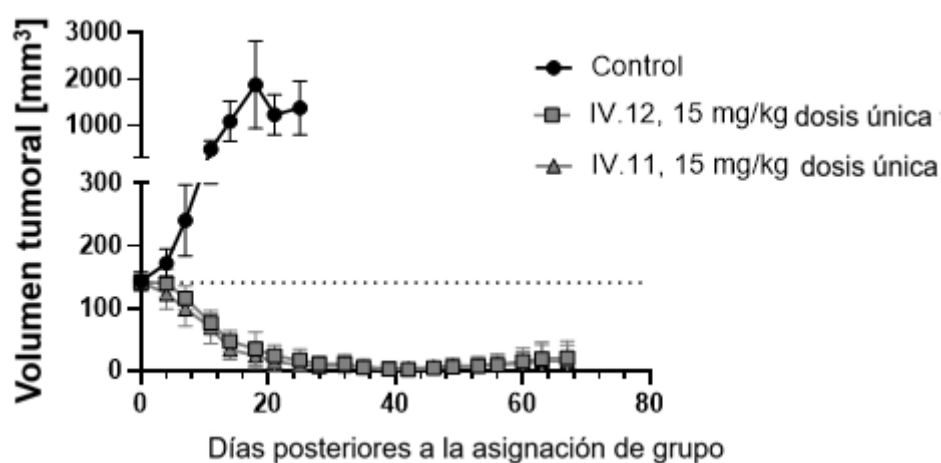


Figura 3

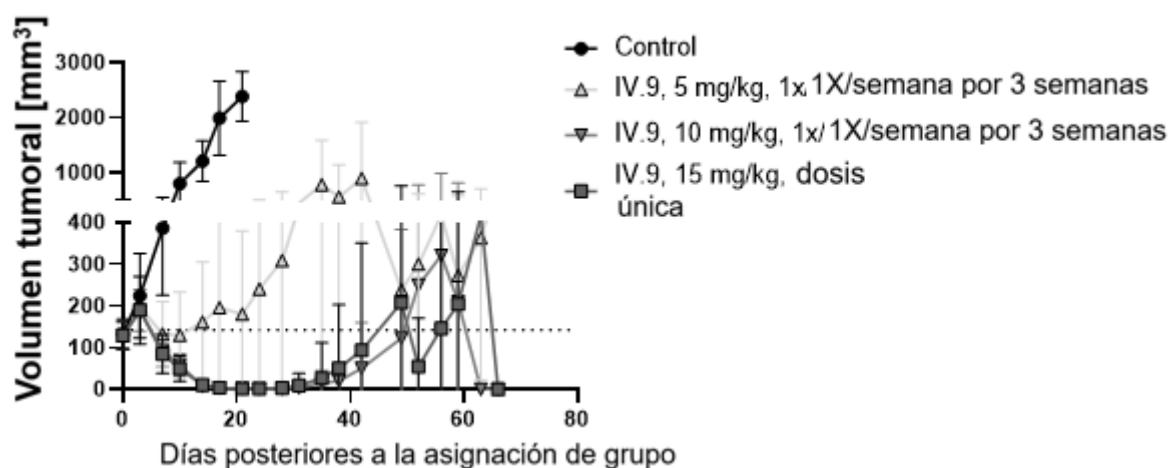


Figura 4

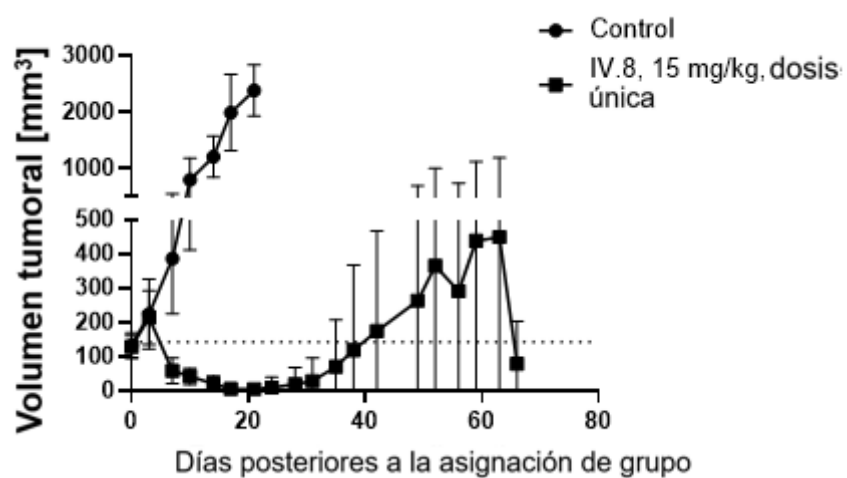


Figura 5

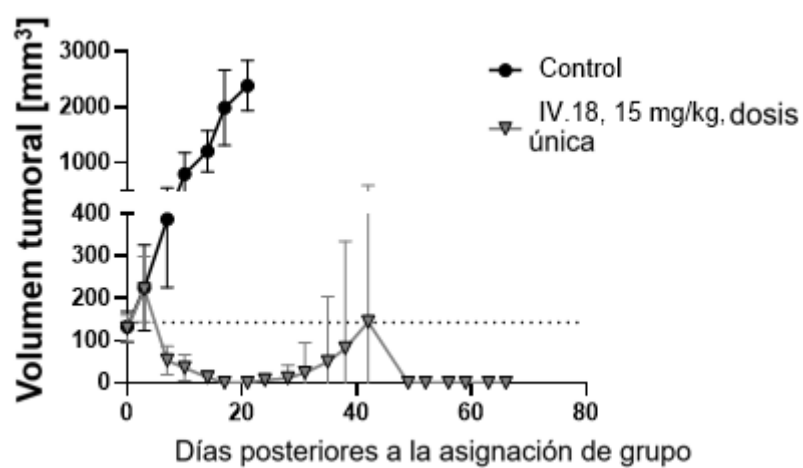


Figura 6

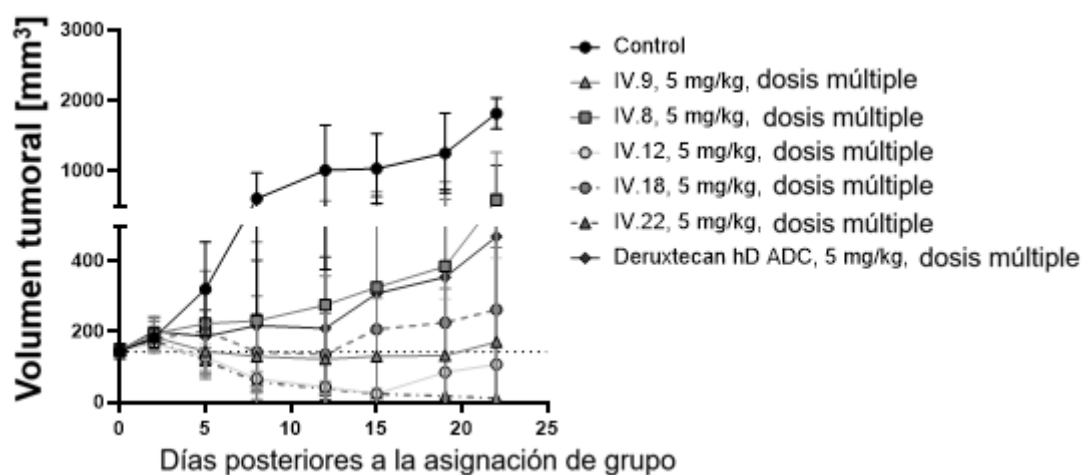


Figura 7

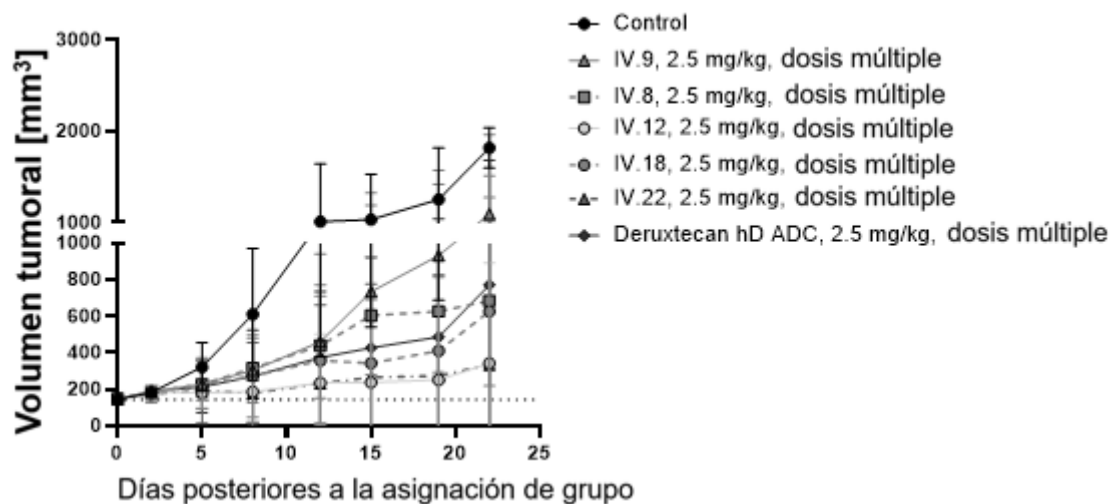
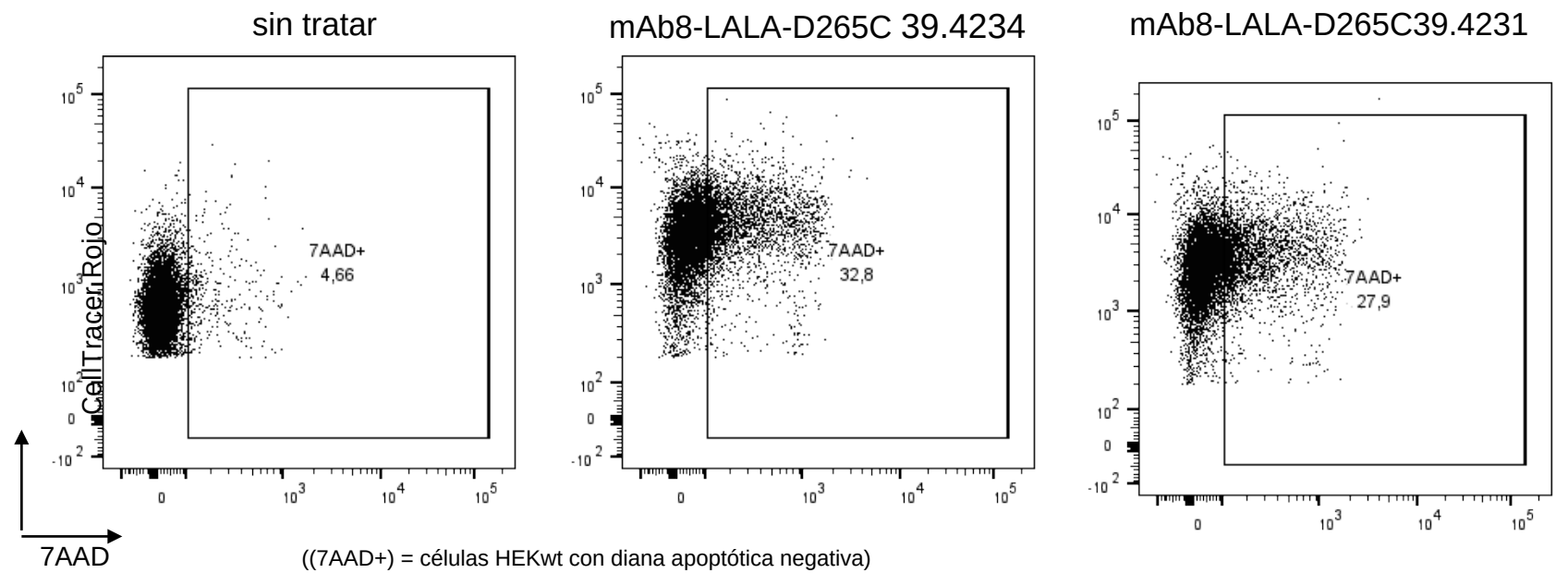


Figura 8



mAb8-LALA-D265C39.4334

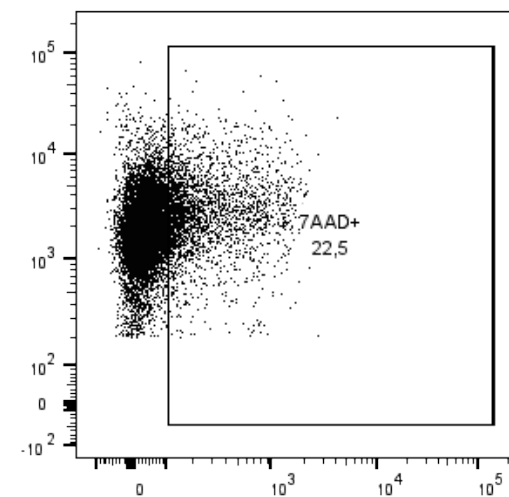


Figura 9

Dosis múltiple

5 mg/kg

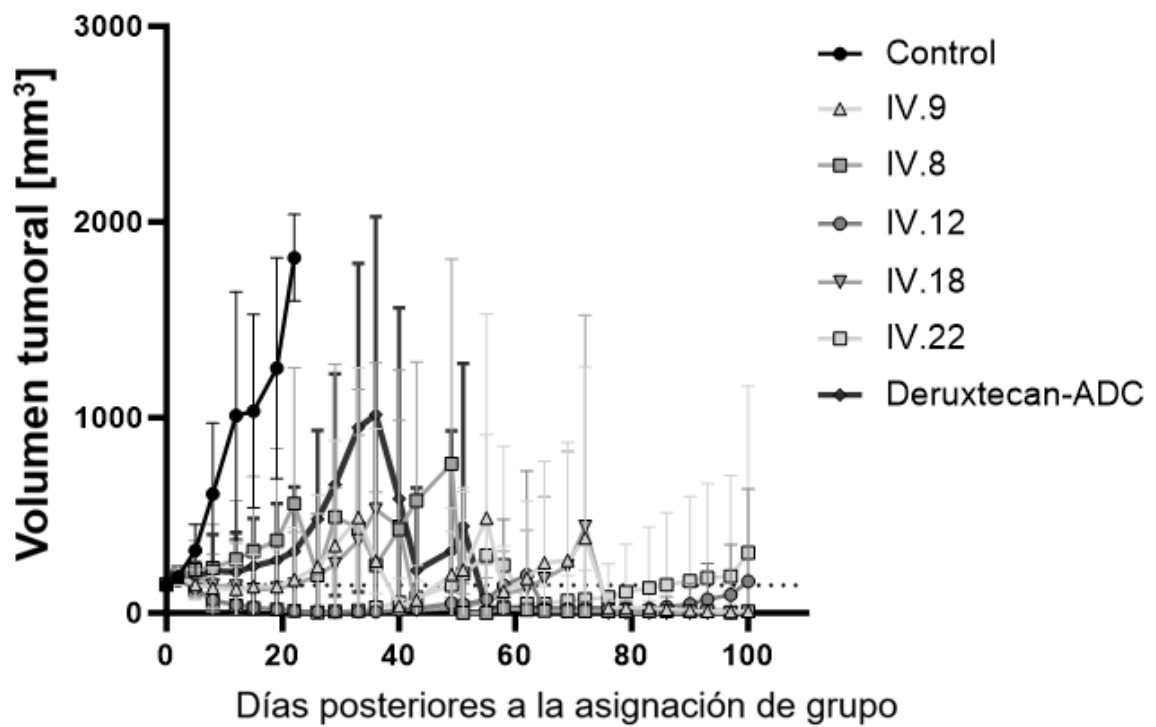


Figura 10

Dosis múltiple 2.5 mg/kg

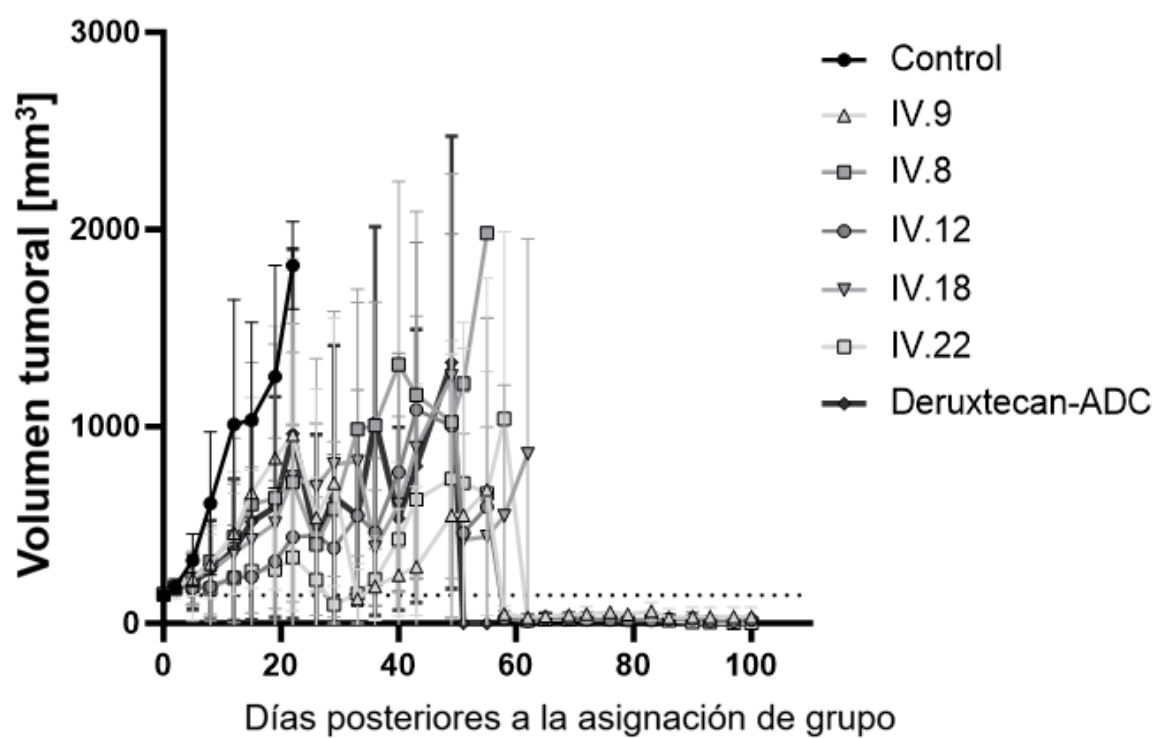


Figura 11

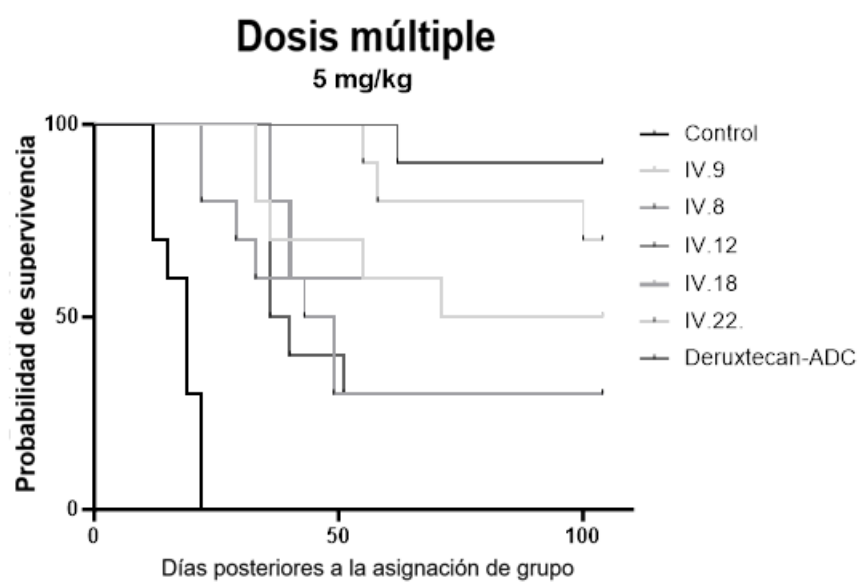


Figura 12

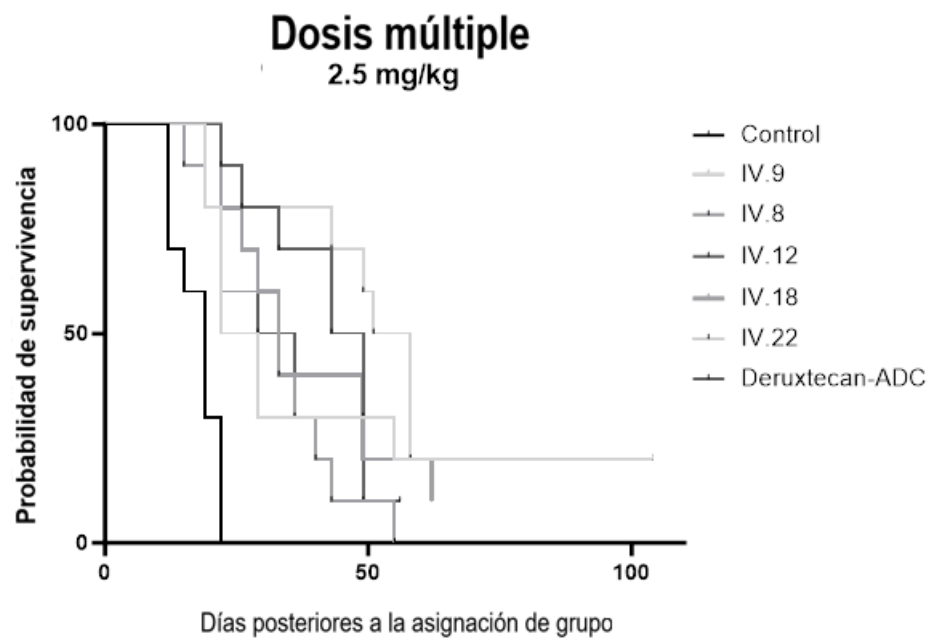


Figura 13

Dosis única 10 mg/kg

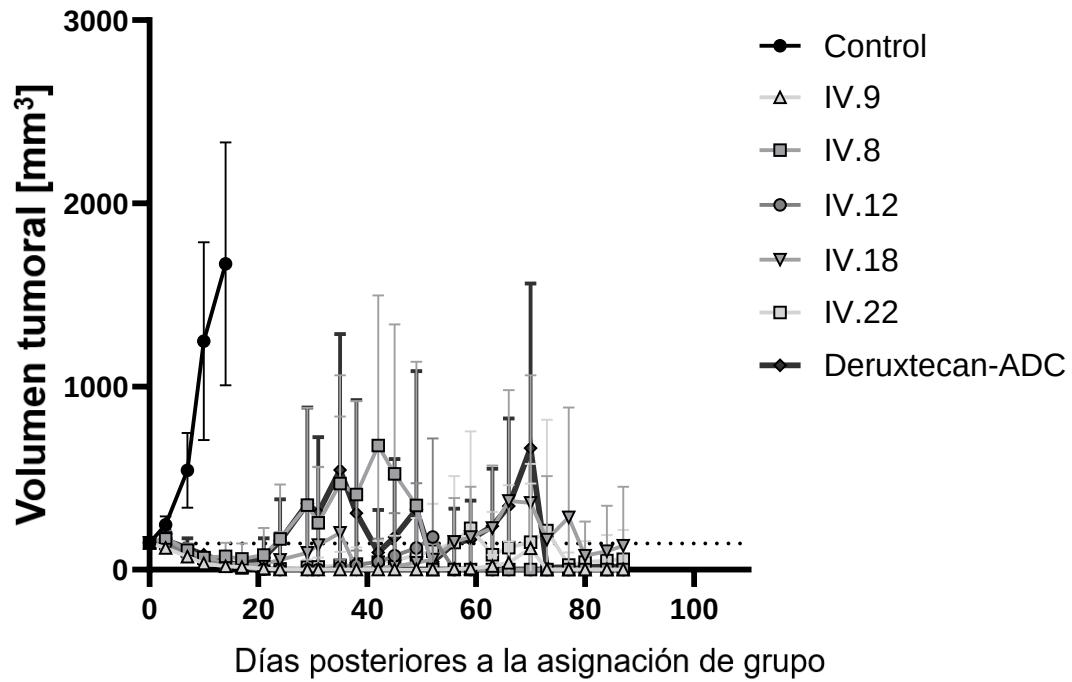


Figura 14

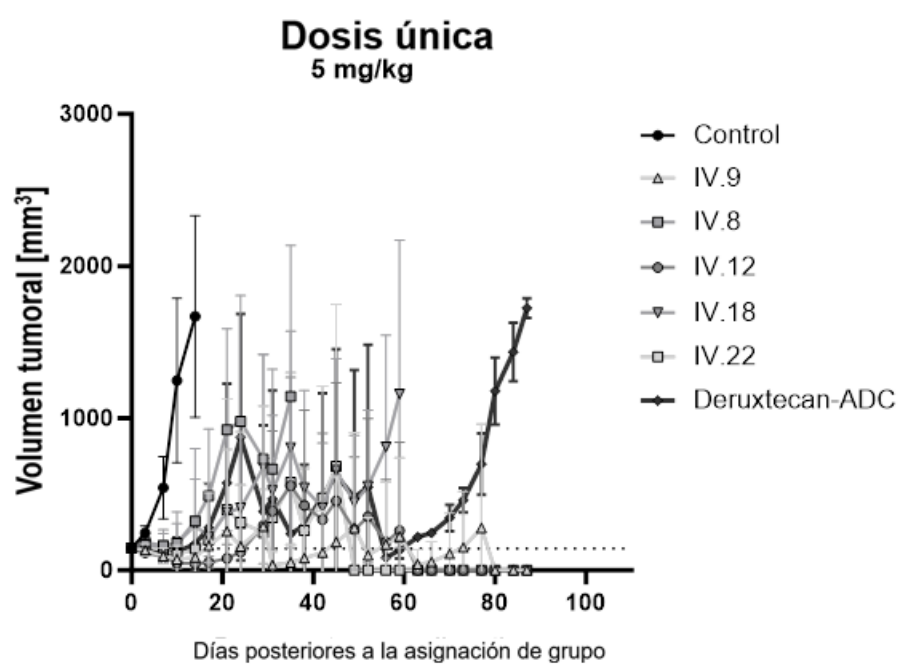


Figura 15

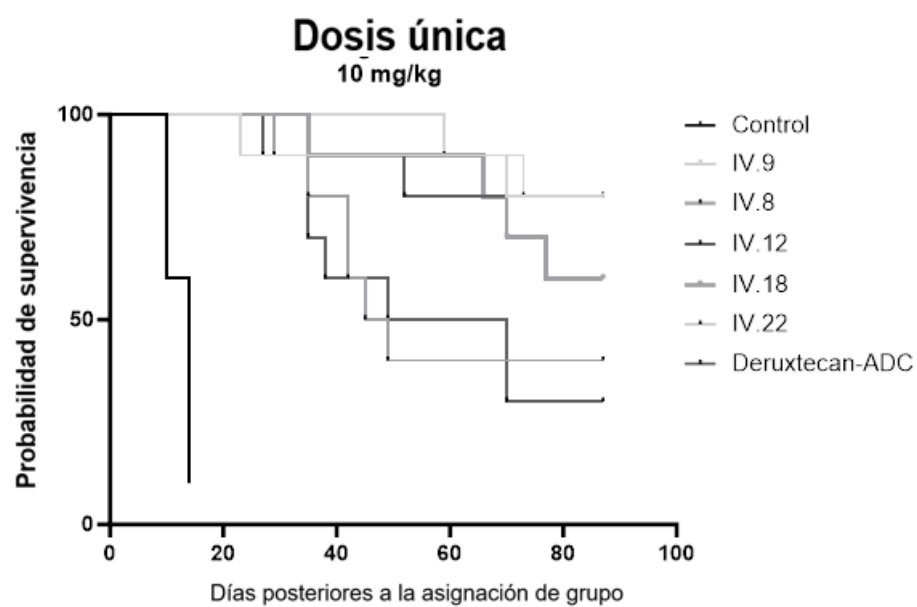


Figura 16

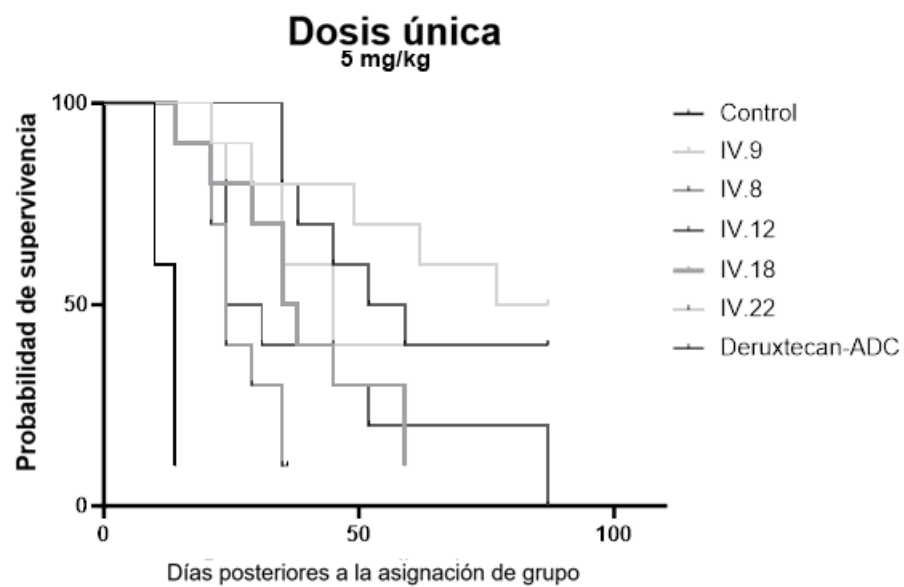


Figura 17