

## REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de anticuerpo que comprende (i) un anticuerpo y (ii) un polímero de ácido hialurónico (HA) unido de forma covalente al anticuerpo, en donde el polímero de HA tiene un índice de polidispersión (PDI) de 1.1 o menos.
2. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el polímero de HA tiene un PDI entre 1.0 y 1.1.
3. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 2, en donde el polímero de HA tiene un PDI entre 1.0 y alrededor de 1.07.
4. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el polímero de HA tiene un PDI entre alrededor de 1.0001 y alrededor de 1.06.
5. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 4, en donde el polímero de HA tiene un PDI de alrededor de 1.05.
6. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el polímero de HA tiene un peso molecular de alrededor de 1 megadalton (MDa) o menor.
7. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el polímero de HA tiene un peso molecular de entre alrededor de 25 kDa y alrededor de 500 kDa.
8. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 7, en donde el polímero de HA tiene un peso molecular de entre alrededor de 100 kDa y alrededor de 250 kDa.
9. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 8, en donde el polímero de HA tiene un peso molecular de entre alrededor de 150 kDa y alrededor de 200 kDa.
10. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el polímero de HA es un polímero de HA lineal.
11. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el conjugado de anticuerpo tiene un radio hidrodinámico de entre alrededor de 10 nm y alrededor de 60 nm.
12. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 11, en donde el conjugado de anticuerpo tiene un radio hidrodinámico de entre alrededor de 25 nm y alrededor de 35 nm.
13. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 12, en donde el radio hidrodinámico es de alrededor de 20 nm y alrededor de 30 nm.
14. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el conjugado de anticuerpo tiene una semivida ocular que aumenta respecto a un anticuerpo de referencia que no se une de forma covalente al polímero de HA.
15. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 14, en donde la semivida ocular aumenta al menos alrededor de 2 veces respecto al anticuerpo de referencia.

16. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 15, en donde la semivida ocular aumenta al menos alrededor de 4 veces respecto al anticuerpo de referencia.
17. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en donde la semivida ocular es una semivida de humor vítreo.
18. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en donde el anticuerpo de referencia es idéntico al anticuerpo del conjugado de anticuerpo.
19. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el anticuerpo se une específicamente a una molécula biológica seleccionada del grupo que consiste en el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); IL-1 $\beta$ ; IL-6; IL-6R; IL-13; IL-13R; PDGF; angiopoyetina; angiopoyetina 2; Tie2; S1P; integrinas  $\alpha$ v $\beta$ 3,  $\alpha$ v $\beta$ 5 y  $\alpha$ 5 $\beta$ 1; betacelulina; apelina/APJ; eritropoyetina; factor de complemento D; TNF $\alpha$ ; HtrA1; un receptor de VEGF; receptor de ST-2 y una proteína genéticamente vinculada al riesgo de AMD.
20. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 19, en donde el receptor de VEGF es VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, mbVEGFR o sVEGFR.
21. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 19, en donde la proteína genéticamente vinculada al riesgo de AMD se selecciona del grupo que consiste en componentes de la vía de complemento C2, factor B, factor H, CFHR3, C3b, C5, C5a y C3a; HtrA1; ARMS2; TIMP3; HLA; IL-8; CX3CR1; TLR3; TLR4; CETP; LIPC, COL10A1 y TNFRSF10A.
22. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 19, en donde el anticuerpo se une específicamente a VEGF.
23. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 22, en donde el anticuerpo comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVR):
  - (a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DYWIH (SEQ ID NO: 1);
  - (b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GX<sub>1</sub>TPX<sub>2</sub>GGX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>YX<sub>6</sub>DSVX<sub>7</sub>X<sub>8</sub> (SEQ ID NO: 2), en donde X<sub>1</sub> es Ile o His, X<sub>2</sub> es Ala o Arg, X<sub>3</sub> es Tyr o Lys, X<sub>4</sub> es Thr o Glu, X<sub>5</sub> es Arg, Tyr, Gln o Glu, X<sub>6</sub> es Ala o Glu, X<sub>7</sub> es Lys o Glu, y X<sub>8</sub> es Gly o Glu;
  - (c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de FVFFLPYAMDY (SEQ ID NO: 3);
  - (d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASQX<sub>1</sub>VSTAVA (SEQ ID NO: 4), en donde X<sub>1</sub> es Asp o Arg;
  - (e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de X<sub>1</sub>ASFLYS (SEQ ID NO: 5), en donde X<sub>1</sub> es Ser o Met, y
  - (f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de X<sub>1</sub>QGYGX<sub>2</sub>PFT (SEQ ID NO: 6), en donde X<sub>1</sub> es Gln, Asn o Thr, y X<sub>2</sub> es Ala, Asn, Gln o Arg.

24. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 23, en donde el anticuerpo comprende las siguientes seis HVR:

- (a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DYWIH (SEQ ID NO: 1);
- (b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GITPAGGYTRYADSVKG (SEQ ID NO: 7), GITPAGGYEYYADSVKG (SEQ ID NO: 21) o GITPAGGYEYYADSVEG (SEQ ID NO: 22);
- (c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de FVFFLPYAMDY (SEQ ID NO: 3);
- (d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 8);
- (e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SASFLYS (SEQ ID NO: 9); y
- (f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQGYGAPFT (SEQ ID NO: 10) o QQGYGNPFT (SEQ ID NO: 23).

25. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 23 o 24, en donde el anticuerpo comprende las siguientes seis HVR:

- (a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DYWIH (SEQ ID NO: 1);
- (b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GITPAGGYTRYADSVKG (SEQ ID NO: 7);
- (c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de FVFFLPYAMDY (SEQ ID NO: 3);
- (d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 8);
- (e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SASFLYS (SEQ ID NO: 9); y
- (f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQGYGAPFT (SEQ ID NO: 10).

26. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en donde el anticuerpo también comprende las siguientes regiones marco (FR) del dominio variable de cadena pesada (VH):

- (a) una FR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIS (SEQ ID NO: 13);
- (b) una FR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 14);

- (c) una FR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RFTISADTSKNTAYLQMRSRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 15); y
- (d) una FR-H4 que comprende la secuencia de aminoácidos de WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 16).

27. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 23-26, en donde el anticuerpo también comprende las siguientes FR de dominio variable de cadena ligera (VL):

- (a) una FR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 17);
- (b) una FR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 18);
- (c) una FR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDAATYYC (SEQ ID NO: 19); y
- (d) una FR-L4 que comprende la secuencia de aminoácidos de FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20).

28. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 23 o 24, en donde el anticuerpo comprende las siguientes seis HVR:

- (a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DYWIIH (SEQ ID NO: 1);
- (b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GITPAGGYEYYADSVEG (SEQ ID NO: 22);
- (c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de FVFFLPYAMDY (SEQ ID NO: 3);
- (d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 8);
- (e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SASFLYS (SEQ ID NO: 9); y
- (f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQGYGNPFT (SEQ ID NO: 23).

29. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 28, en donde el anticuerpo además comprende los siguientes FR de dominio VL:

- (a) una FR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 17);
- (b) una FR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 18);

- (c) una FR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 24); y
  - (d) una FR-L4 que comprende la secuencia de aminoácidos de FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20).
30. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 23 o 24, en donde el anticuerpo comprende las siguientes seis HVR:
- (a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DYWIH (SEQ ID NO: 1);
  - (b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GITPAGGYEYYADSVEG (SEQ ID NO: 22);
  - (c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de FVFFLPYAMDY (SEQ ID NO: 3);
  - (d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 8);
  - (e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SASFLYS (SEQ ID NO: 9); y
  - (f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQGYGAPFT (SEQ ID NO: 10).
31. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 30, en donde el anticuerpo además comprende los siguientes FR de dominio VL:
- (a) una FR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 17), DIQMTQSPESLSASVGDEVTITC (SEQ ID NO: 25) o DIQMTQSPSSLSASVGDEVTITC (SEQ ID NO: 26);
  - (b) una FR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 18) o WYQQKPGEAPKLLIY (SEQ ID NO: 27);
  - (c) una FR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDAATYYC (SEQ ID NO: 19) o GVPSRFSGSGSGTDFTLTIESLQPEDAATYYC (SEQ ID NO: 28); y
  - (d) una FR-L4 que comprende la secuencia de aminoácidos de FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20).
32. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 28-31, en donde el anticuerpo además comprende los siguientes FR de dominio VH:
- (a) una FR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de EEQLVEEGGLVQPGESLELSAASGFEIS (SEQ ID NO: 29) o EEQLVEEGGLVQPGESLRLSAASGFEIS (SEQ ID NO: 52);

- (b) una FR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WVRQEPGEGLEWVA (SEQ ID NO: 30);
  - (c) una FR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RFTISADTSENTAYLQMNELRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 31); y
  - (d) una FR-H4 que comprende la secuencia de aminoácidos de WGQGELVTVSS (SEQ ID NO: 32).
33. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 22, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, 40 o 42; (b) un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, 41 o 46; o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b).
34. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 33, en donde el dominio VH además comprende los siguientes FR:
- (a) una FR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIS (SEQ ID NO: 13);
  - (b) una FR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 14) o WVRQEPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 39);
  - (c) una FR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RFTISADTSKNTAYLQMRLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 15); y
  - (d) una FR-H4 que comprende la secuencia de aminoácidos de WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 16).
35. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 34, en donde el dominio VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.
36. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 33-35, en donde el dominio VL además comprende los siguientes FR:
- (a) una FR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 17) o DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIDC (SEQ ID NO: 45);
  - (b) una FR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 18);
  - (c) una FR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDAATYYC (SEQ ID NO: 19) GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDSATYYC (SEQ ID NO: 44) o GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYC (SEQ ID NO: 54); y

- (d) una FR-L4 que comprende la secuencia de aminoácidos de FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20) o FGQGTKVEVK (SEQ ID NO: 55).
37. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 36, en donde el dominio VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12.
38. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 33, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.
39. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 33, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.
40. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 33, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.
41. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 33, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41.
42. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 22, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 o 51; (b) un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, 34, 35, 36, 37 o 38; o (c) un dominio VH como en (a) y un dominio VL como en (b).
43. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo además comprende los siguientes FR:
- (a) una FR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de EEQLVEEGGGLVQPGESLELSAASGFEIS (SEQ ID NO: 29) o EEQLVEEGGGLVQPGESLRLSCAASGFEIS (SEQ ID NO: 52);
- (b) una FR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WVRQEPGEGLEWVA (SEQ ID NO: 30);
- (c) una FR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RFTISADTSENTAYLQMNELRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 31); y
- (d) una FR-H4 que comprende la secuencia de aminoácidos de WGQGELVTVSS (SEQ ID NO: 32).
44. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 43, en donde el dominio VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33.

45. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 43, en donde el dominio VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51.
46. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 42-45, en donde el anticuerpo además comprende los siguientes FR:
- (a) una FR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC (SEQ ID NO: 17), DIQMTQSPESLSASVGDEVTITC (SEQ ID NO: 25) o DIQMTQSPSSLSASVGDEVTITC (SEQ ID NO: 26);
  - (b) una FR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 18) o WYQQKPGEAPKLLIY (SEQ ID NO: 27);
  - (c) una FR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDAATYYC (SEQ ID NO: 19), GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 24) o GVPSRFSGSGSGTDFTLTIESLQPEDAATYYC (SEQ ID NO: 28); y
  - (d) una FR-L4 que comprende la secuencia de aminoácidos de FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20).
47. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 46, en donde el dominio VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34.
48. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 46, en donde el dominio VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35.
49. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 46, en donde el dominio VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36.
50. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 46, en donde el dominio VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37.
51. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 46, en donde el dominio VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12.
52. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 46, en donde el dominio VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38.
53. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38.
54. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34.

55. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.
56. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36.
57. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.
58. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.
59. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38.
60. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.
61. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.
62. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.
63. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo comprende (a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48 y (b) una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50.
64. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo comprende (a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49 y (b) una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50.

65. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 22-64, en donde el anticuerpo puede inhibir la unión de VEGF a un receptor de VEGF.
66. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 65, en donde el receptor de VEGF es el receptor de VEGF 1 (Flt-1).
67. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 65, en donde el receptor de VEGF es el receptor de VEGF 2 (KDR).
68. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 22-67, en donde el anticuerpo se une a VEGF humano (hVEGF) con una  $K_d$  de alrededor de 2 nM o menor.
69. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 68, en donde el anticuerpo se une específicamente a hVEGF con una  $K_d$  de entre alrededor de 75 pM y alrededor de 2 nM.
70. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 69, en donde el anticuerpo se une específicamente a hVEGF con una  $K_d$  de entre alrededor de 75 pM y alrededor de 600 pM.
71. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 70, en donde el anticuerpo se une específicamente a hVEGF con una  $K_d$  de entre alrededor de 75 pM y alrededor de 500 pM.
72. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 71, en donde el anticuerpo se une específicamente a hVEGF con una  $K_d$  de alrededor de 60 pM.
73. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 23-27, 33-41 y 63-72, en donde el anticuerpo tiene una temperatura de fusión ( $T_m$ ) de más de alrededor de 83.5°C.
74. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 73, en donde el anticuerpo tiene una  $T_m$  de alrededor de 85°C a alrededor de 91°C.
75. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 74, en donde el anticuerpo tiene una  $T_m$  de alrededor de 89°C.
76. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 23, 24, 28-32 y 42-62, en donde el anticuerpo tiene un punto isoeléctrico (pI) de menos de 8.
77. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 76, en donde el anticuerpo tiene un pI de alrededor de 5 a alrededor de 7.
78. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 77, en donde el anticuerpo tiene un pI de alrededor de 5 a alrededor de 6.
79. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-78, en donde el anticuerpo es un monoclonal, humano, humanizado o quimérico.
80. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

81. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 80, en donde el fragmento de anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab-C, Fab'-SH, Fv, scFv y (Fab')<sub>2</sub>.
82. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 81, en donde el fragmento de anticuerpo es un Fab.
83. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-82, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoespecífico.
84. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-82, en donde el anticuerpo es un anticuerpo multiespecífico.
85. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 84, en donde el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico.
86. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 85, en donde el anticuerpo biespecífico se une a VEGF y una segunda molécula biológica seleccionada del grupo que consiste en IL-1 $\beta$ ; interleucina 6 (IL-6); receptor de interleucina 6 (IL-6R); interleucina 13 (IL-13); receptor de IL-13 (IL-13R); PDGF; angiopoyetina; angiopoyetina 2; Tie2; S1P; integrinas  $\alpha\text{v}\beta 3$ ,  $\alpha\text{v}\beta 5$  y  $\alpha 5\beta 1$ ; betacelulina; apelina/APJ; eritropoyetina; factor de complemento D; TNF $\alpha$ ; HtrA1; un receptor de VEGF; receptor de ST-2; y una proteína genéticamente vinculada al riesgo de degeneración macular asociada a la edad (AMD).
87. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 86, en donde el receptor de VEGF es VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, receptor de VEGF unido a la membrana (mbVEGFR) o receptor de VEGF soluble (sVEGFR).
88. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 86, en donde la proteína genéticamente vinculada al riesgo de AMD se selecciona del grupo que consiste en componentes de la vía de complemento C2, factor B, factor H, CFHR3, C3b, C5, C5a y C3a; HtrA1; ARMS2; TIMP3; HLA; IL-8; CX3CR1; TLR3; TLR4; CETP; LIPC, COL10A1 y TNFRSF10A.
89. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-88, en donde el anticuerpo es un anticuerpo modificado con cisteína.
90. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 89, en donde el anticuerpo modificado con cisteína comprende una mutación de cisteína en la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en HC-A118C, HC-A140C y HC-L174C (numeración de EU), o una mutación de cisteína en la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en LC-K149C y LC-V205C (numeración de Kabat).
91. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 90, en donde la mutación de cisteína en la cadena pesada es HC-A118C (numeración de EU).
92. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 90, en donde la mutación de cisteína en la cadena pesada es HC-A140C (numeración de EU).
93. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 90, en donde la mutación de cisteína en la cadena pesada es HC-L174C (numeración de EU).

94. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 90, en donde la mutación de cisteína en la cadena ligera es LC-K149C (numeración de Kabat).
95. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 90, en donde la mutación de cisteína en la cadena ligera es LC-V205C (numeración de Kabat).
96. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 90-95, en donde el polímero de HA se une de forma covalente al anticuerpo en la mutación de cisteína.
97. Un conjugado de anticuerpo que comprende (i) un anticuerpo que se une específicamente al VEGF y (ii) un polímero HA unido covalentemente al anticuerpo, en el que el polímero HA tiene un PDI de 1,05, y en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12.
98. Un conjugado de anticuerpo que comprende (i) un anticuerpo que se une específicamente al VEGF y (ii) un polímero HA unido covalentemente al anticuerpo, en el que el polímero HA tiene un PDI de 1,05 y en donde el anticuerpo comprende (a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48 o SEQ ID NO:49 y (b) una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:50.
99. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-98 y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
100. La composición farmacéutica de la reivindicación 99 que comprende además un segundo agente, en donde el segundo agente se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo, un agente antiangiogénico, una citocina, un antagonista de citocina, un corticosteroide, un analgésico y un compuesto que se une a una segunda molécula biológica.
101. La composición farmacéutica de la reivindicación 100, en el que el agente antiangiogénico es un antagonista de VEGF.
102. La composición farmacéutica de la reivindicación 101, en donde el antagonista de VEGF es un anticuerpo anti-VEGF, un anticuerpo del receptor anti-VEGF, una proteína de fusión del receptor de VEGF soluble, un aptámero, un DARPin® anti-VEGF o un inhibidor de la tirosina cinasa de VEGFR.
103. La composición farmacéutica de la reivindicación 102, en donde el anticuerpo anti-VEGF es ranibizumab (LUCENTIS®), RTH-258, o un anticuerpo anti-VEGF biespecífico.
104. La composición farmacéutica de la reivindicación 103, en donde el anticuerpo biespecífico anti-VEGF es un anticuerpo anti-VEGF/anti-Ang2.
105. La composición farmacéutica de la reivindicación 104, en donde el anticuerpo anti-VEGF/anti-Ang2 es RG-7716.

106. La composición farmacéutica de la reivindicación 102, en donde la proteína de fusión del receptor de VEGF soluble es aflibercept (EYLEA®).
107. La composición farmacéutica de la reivindicación 102, en donde el aptámero es pegaptanib (MACUGEN®).
108. La composición farmacéutica de la reivindicación 102, en donde DARPin® anti-VEGF es abicipar pegol.
109. La composición farmacéutica de la reivindicación 102, en donde el inhibidor de tirosina cinasa de VEGFR se selecciona del grupo que consiste en 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171), vatalanib (PTK787), semaxaminib (SU5416) y SUTENT® (sunitinib).
110. La composición farmacéutica de la reivindicación 100, en donde la segunda molécula biológica se selecciona del grupo que consiste en IL-1 $\beta$ ; IL-6; IL-6R; IL-13; IL-13R; PDGF; angiopoyetina; angiopoyetina 2; Tie2; S1P; integrinas  $\alpha\text{v}\beta 3$ ,  $\alpha\text{v}\beta 5$  y  $\alpha 5\beta 1$ ; betacelulina; apelina/APJ; eritropoyetina; factor de complemento D; TNF $\alpha$ ; HtrA1; un receptor de VEGF; receptor de ST-2 y una proteína genéticamente vinculada al riesgo de AMD.
111. La composición farmacéutica de la reivindicación 110, en donde el receptor de VEGF es VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, mbVEGFR o sVEGFR.
112. La composición farmacéutica de la reivindicación 110, en donde la proteína genéticamente vinculada al riesgo de AMD se selecciona del grupo que consiste en componentes de la vía de complemento C2, factor B, factor H, CFHR3, C3b, C5, C5a y C3a; HtrA1; ARMS2; TIMP3; HLA; IL-8; CX3CR1; TLR3; TLR4; CETP; LIPC, COL10A1 y TNFRSF10A.
113. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 100 y 110-112, en donde el compuesto que se une a una segunda molécula biológica es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este.
114. La composición farmacéutica de la reivindicación 113, en donde el fragmento de anticuerpo de unión al antígeno se selecciona del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab-C, Fab'-SH, Fv, scFv y (Fab')<sub>2</sub>.