

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de anticuerpo que comprende (i) un anticuerpo y (ii) un polímero de ácido hialurónico (HA) unido covalentemente al anticuerpo, en donde el polímero de HA tiene un índice de polidispersión (PDI) entre 1 y 1.1,

en donde el anticuerpo se une específicamente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y en donde el anticuerpo comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVRs):

(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).

2. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el polímero de HA tiene un PDI entre 1.0 y 1.07.

3. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 2, en donde el polímero de HA tiene un PDI entre 1.0001 y 1.06.

4. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 3, en donde el polímero de HA tiene un PDI de 1.05.

5. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el polímero de HA tiene un peso molecular de entre 25 kDa y 500 kDa.

6. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 5, en donde el polímero de HA tiene un peso molecular de entre 100 kDa y 250 kDa.

7. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el polímero de HA tiene un peso molecular de entre 150 kDa y 200 kDa.

8. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el polímero de HA es un polímero de HA lineal.

9. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el conjugado de anticuerpo tiene un radio hidrodinámico de entre 10 nm y 60 nm.

10. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 9, en donde el conjugado de anticuerpo tiene un radio hidrodinámico de entre 25 nm y 35 nm.

11. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 10, en donde el radio hidrodinámico es de 20 nm y 30 nm.

12. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el anticuerpo además comprende las siguientes regiones marco (FRs) 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).

13. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el anticuerpo además 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 GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDAATYYC (SEQ ID NO: 19); y

(d) una FR-L4 que comprende la secuencia de aminoácidos de FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20).

14. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el dominio VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.
15. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el dominio VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12.
16. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 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.
17. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 16, 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.
18. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 16, 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.
19. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el anticuerpo es un monoclonal, humano, humanizado o quimérico.
20. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.
21. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 20, en donde el fragmento de anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab-C, Fab'-SH, Fv, scFv y (Fab')₂.
22. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 21, en donde el fragmento de anticuerpo es un Fab o Fab-c.
23. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoespecífico.
24. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el anticuerpo es un anticuerpo multiespecífico.
25. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 24, en donde el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico.
26. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde el anticuerpo es un anticuerpo modificado con cisteína.

27. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 26, 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).
28. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 27, en donde la mutación de cisteína en la cadena pesada es HC-A118C (numeración de EU).
29. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 27, en donde la mutación de cisteína en la cadena pesada es HC-A140C (numeración de EU).
30. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 27, en donde la mutación de cisteína en la cadena pesada es HC-L174C (numeración de EU).
31. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 27, en donde la mutación de cisteína en la cadena ligera es LC-K149C (numeración de Kabat).
32. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 27, en donde la mutación de cisteína en la cadena ligera es LC-V205C (numeración de Kabat).
33. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 32, en donde el polímero de HA se une de forma covalente al anticuerpo en la mutación de cisteína.
34. 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.
35. 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.
36. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-35 y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.