

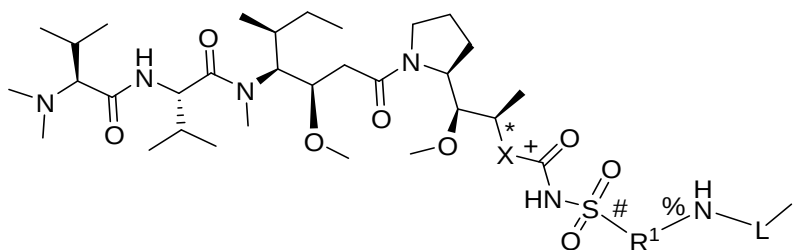
REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de anticuerpo-fármaco que comprende:

- a. una proteína de unión a antígeno (Ab) que se une al factor tisular humano (TF) (SEQ ID NO: 810), en la que el Ab comprende tres regiones determinantes de complementariedad (CDR) de cadena pesada (una VH-CDR1, una VH-CDR2 y una VH-CDR3) y tres CDR de cadena ligera (una VL-CDR1, una VL-CDR2 y una VL-CDR3), en donde
 - i. el VH-CDR1 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 872, el VH-CDR2 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 873, el VH-CDR3 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 874, el VL-CDR1 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 875, VL-CDR2 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 876, y VL-CDR3 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 877,
 - ii. el VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 son del Ab designado 25A3,
 - iii. el VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 son del Ab designado 25A,
 - iv. el VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 son del Ab designado 25A5,
 - v. VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 son del Ab designado 25A5-T, o
 - vi. VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 son del Ab denominado 25G1;

y

- b. uno o más restos enlazador-toxina representados por la Fórmula IV:



Formula IV

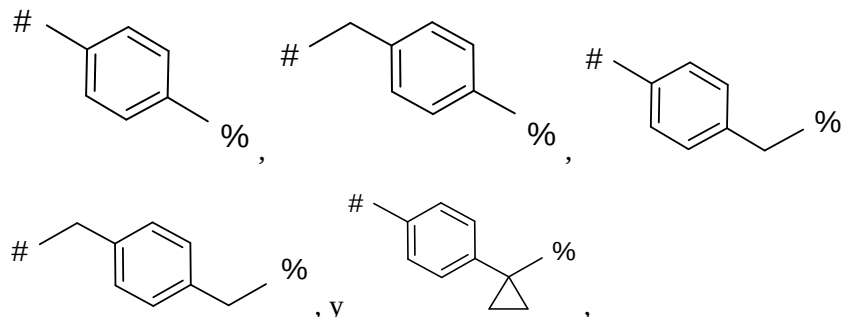
en donde:

X es *-C(O)NHCH(CH₂(R₂))-+, donde * y + representan los respectivos puntos de unión como se indica en la Fórmula IV, o X está ausente;

L es un enlazador;

! representa el punto de unión de L al Ab, donde L está unido al Ab a través de un enlace covalente;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

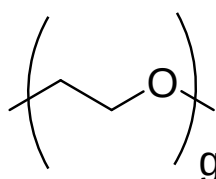


En donde # y % representan los respectivos puntos de unión como se indica en la Fórmula IV; y

R² es fenilo.

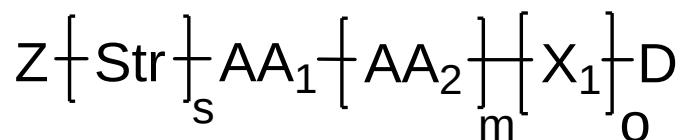
2. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1, en el que:

- (i) L es un enlazador escindible y/o L es un enlazador que contiene péptido; o
L es un enlazador seleccionado de uno de éster de N-(β-maleimidopropiloxi)-N-hidroxisuccinimida (BMPS), éster de N-(□-maleimidocaproiloxi) succinimida (EMCS), éster de N-[γ-maleimidobutiriloxi]succinimida (GMBS) , 1,6-hexano-bis-vinilsulfona (HBVS), succinimidil 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxi-(6-amidocaproato) (LC-SMCC), éster de m-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida (MBS) , hidrazida del ácido 4-(4-N-maleimidofenil)butírico (MPBH), 3-(bromoacetamido)propionato de succinimidilo (SBAP), yodoacetato de succinimidilo (SIA), (4-yodoacetil)aminobenzoato de succinimidilo (SIAB), N-succinimidil-3 -(2-piridilditio) propionato (SPDP), N-succinimidil-4-(2-piridiltio)pentanoato (SPP), 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato de succinimidilo (SMCC), 4-(p- butirato de maleimidofenilo (SMPB), 6-[(β-maleimidopropionamido)hexanoato] de succinimidilo (SMPH), iminotiolano (IT), sulfo-EMCS, sulfo-GMBS, sulfo-KMUS, sulfo-MBS, sulfo-SIAB, sulfo-SMCC , sulfo-SMPB y succinimidil-(4-vinilsulfona)benzoato (SVSB); y/o
- (ii) L comprende una cadena de poli(etilen)glicol de fórmula:



donde g es un número entero de 1-20.

3. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1, en el que L está representado por la Fórmula VII:



Fórmula VII

en donde:

Z representa un grupo funcional que se une a un grupo objetivo del Ab;

D representa el punto de unión al grupo amino como se indica en la fórmula IV;

Str es un tensor;

AA₁ y AA₂ son cada uno independientemente un aminoácido, en el que AA₁-[AA₂]_m forma un sitio de escisión de proteasa;

X₁ es un grupo autoinmolador;

s es un número entero seleccionado entre 1 y 0;

m es un número entero seleccionado del grupo que consta de 1, 2, 3 y 4;

o es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2,

opcionalmente en el que uno o más restos enlazador-toxina representados por la Fórmula IV son 1, 2, 3, 4 o 5 restos enlazador-toxina representados por la Fórmula IV,

opcionalmente en donde:

[Str]_s se selecciona del grupo que consiste en alquileo, extensores basados en ácidos alifáticos, extensores basados en diácidos alifáticos, extensores basados en aminas alifáticas y extensores basados en diaminas alifáticas; y/o

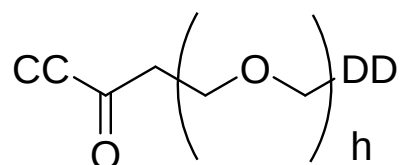
[Str]_s se selecciona del grupo que consiste en extensores a base de diglicolato, extensores a base de malonato, extensores a base de caproato y extensores a base de caproamida;

y/o

[Str]_s se selecciona del grupo que consiste en extensores a base de glicina, extensores a base de polietilenglicol y extensores a base de monometoxipolietilenglicol;

y/o

[Str]_s es:



en donde

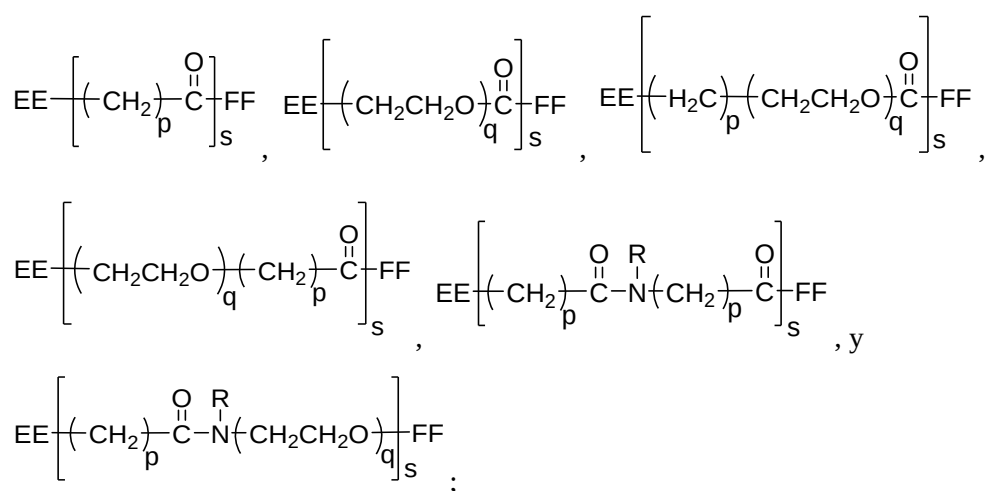
h es un número entero del 1 al 20,

CC se refiere al punto de unión a AA₁; y

DD se refiere al punto de unión a Z;

o

[Str]_s se selecciona del grupo que consta de:



en donde:

EE y FF representan los puntos de unión a Z y AA₁, respectivamente;

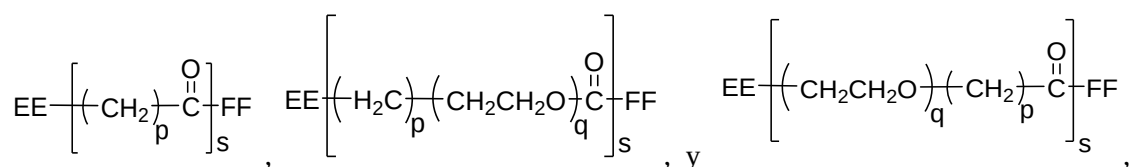
R se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

cada ocurrencia de p es independientemente un número entero de 2 a 10; y

cada aparición de q es independientemente un número entero de 1 a 10;

y/o

[Str]_s se selecciona del grupo que consta de:



en donde:

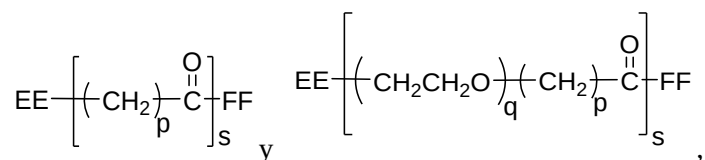
EE y FF representan los puntos de unión a Z y AA₁, respectivamente;

cada ocurrencia de p es independientemente un número entero de 2 a 10; y

cada aparición de q es independientemente un número entero de 1 a 10;

y/o

[Str]_s se selecciona del grupo que consta de:



en donde:

EE y FF representan los puntos de unión a Z y AA₁, respectivamente;

cada aparición de p es independientemente un número entero de 2 a 6, y

q es un número entero de 2 a 8.

4. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 3, en el que:

AA₁-[AA₂]_m se selecciona de Val-Lys, Ala-Lys, Phe-Lys, Val-Cit, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp-Cit, Phe-Arg, Ala-Phe, Val -Ala, Met-Lys, Asn-Lys, Ile-Pro, Ile-Val, Asp-Val, His-Val, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Val-(D)Asp, NorVal- (D)Asp, Ala-(D)Asp, Me₃Lys-Pro, PhenylGly-(D)Lys, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Pro-(D)Lys, Met-(D)Lys, Met-Cit-Val, Gly-Cit-Val, (D)Phe-Phe-Lys, (D)Ala-Phe-Lys, Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO: 922) y Ala-Leu -Ala-Leu (SEQ ID NO: 923); y/o

m se selecciona de 1, 2 y 3; y/o

AA₁-[AA₂]_m es un dipéptido seleccionado de Val-Lys, Ala-Lys, Phe-Lys, Val-Cit, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit y Trp-Cit; y/o

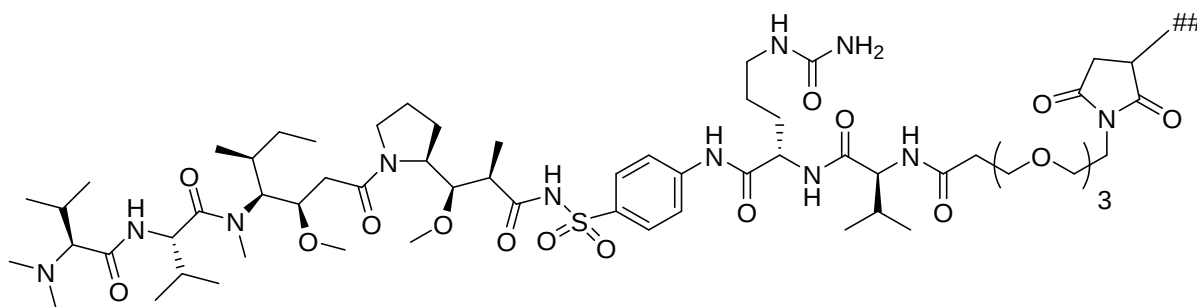
cada X₁ se selecciona independientemente de p-aminobenciloxycarbonilo (PABC), p-aminobencil éter (PABE) y etilendiamina metilada (MED); y/o

s es 1, y opcionalmente h es 3; y/o

o es 0.

5. El anticuerpo-fármaco conjugado de la reivindicación 1, en el que:

el resto enlazador-toxina es de Fórmula VIII:

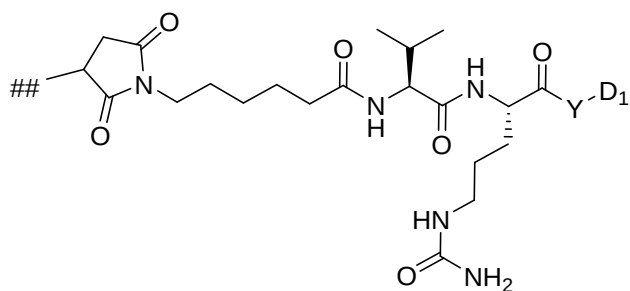


Fórmula VIII

en donde ## representa el punto de unión del resto enlazador-toxina al Ab a través de un enlace covalente; o

el enlazador L es:

representado por la Fórmula X:



Fórmula X

en donde:

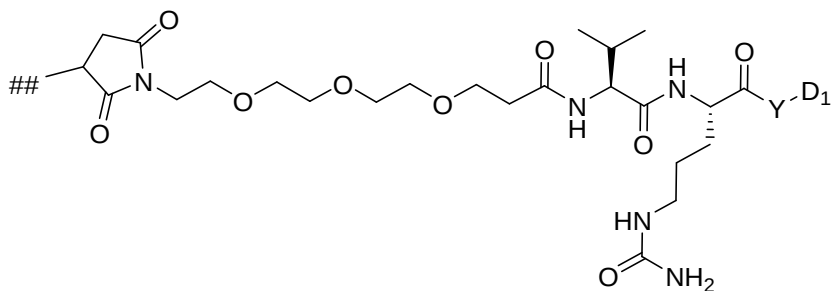
es el punto de unión al Ab y el grupo succinimidilo está unido al Ab a través de un enlace covalente;

Y es uno o más componentes enlazadores adicionales, o está ausente; y

D₁ es el punto de unión a la toxina;

o

representado por la fórmula XI:



Fórmula XI

en donde:

es el punto de unión al Ab y el grupo succinimidilo está unido al Ab a través de un enlace covalente;

Y es uno o más componentes enlazadores adicionales, o está ausente; y

D₁ es el punto de unión a la toxina.

6. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el Ab comprende:
 - a. una secuencia pesada variable (VH) mostrada en SEQ ID NO: 868 y una secuencia ligera variable (VL) mostrada en SEQ ID NO: 869,
 - b. una secuencia VH mostrada en SEQ ID NO: 151 y una secuencia VL mostrada en SEQ ID NO: 152,
 - c. una secuencia VH mostrada en SEQ ID NO: 113 y una secuencia VL mostrada en SEQ ID NO: 114,
 - d. una secuencia VH mostrada en SEQ ID NO: 189 y una secuencia VL mostrada en SEQ ID NO: 190,
 - e. una secuencia VH mostrada en SEQ ID NO: 836 y una secuencia VL mostrada en SEQ ID NO: 837, o
 - f. una secuencia VH mostrada en SEQ ID NO: 265 y una secuencia VL mostrada en SEQ ID NO: 266.
7. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el Ab comprende:
 - a. una secuencia de cadena pesada que comprende
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDx[V/A]YGISWVRQAPGQGLEWMGWI
APYx[N/S]GNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGT
YSPFGYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 924)

Y una secuencia de cadena ligera que comprende

DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITC_x[R/Q]AS_x[Q/E]SI_x[S/N]_x[S/N]WLAWYQQKPGKAP
KLLIYKA_x[S/Y]_x[S/N]LE_x[S/Y]GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQ_x[Q/L
]FQ_x[S/K]LPPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 942),

- b. una secuencia de cadena pesada que comprende

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDVGISWVRQAPGQGLEWMGWIAPY
SGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSFPGYG
MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPG (SEQ ID NO: 926) y una secuencia de cadena ligera que comprende

DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCQASQSINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKAYNLES
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQLFQSLPPFTFGGGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 927),

- c. una secuencia de cadena pesada que comprende

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDVGISWVRQAPGQGLEWMGWIAPY
SGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSFPGYG
MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPG (SEQ ID NO: 926) y una secuencia de cadena ligera que comprende

DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESG
VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQLFQSLPPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 928),

- d. una secuencia de cadena pesada que comprende

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDAYGISWVRQAPGQGLEWMGWIAPY
SGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSFPGYG

MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPG (SEQ ID NO: 929) y una secuencia de cadena ligera que comprende
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASESISNWLAWYQQKPKGAPKLLIYKAYSLEYG
VPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQFQKLPPFTFGGGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 930),

- e. una secuencia de cadena pesada que comprende

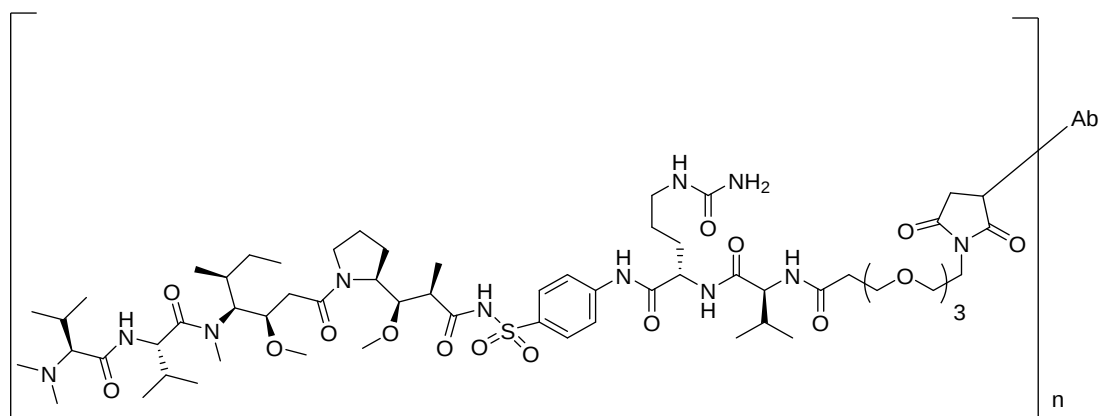
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRSYGISWVRQAPGQGLEWMGWVAPY
SGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSPIGYG
MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPG (SEQ ID NO: 931) y una secuencia de cadena ligera que comprende
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASHSIDSWLAWYQQKPKGAPKLLIYKASYLES
VPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQFLQSLPPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 932), o

- f. una secuencia de cadena pesada que comprende

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDVYGISWVRQAPGQGLEWMGWIAPY
SGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSPIGYG
MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPG (SEQ ID NO: 926) y una secuencia de cadena ligera que comprende
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASESISNWLAWYQQKPKGAPKLLIYKAYSLEYG
VPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQFQKLPPFTFGGGTKVEIKRTVAAPS

VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 930).

8. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 1, en el que el conjugado de anticuerpo y fármaco tiene la Fórmula IX:



Fórmula IX

en donde:

el Ab comprende un VH-CDR1, un VH-CDR2, un VH-CDR3, un VL-CDR1, un VL-CDR2 y un VL-CDR3 del Ab designado como 25A3, y

n es un número entero mayor o igual a 1, opcionalmente en el que n se selecciona del grupo que consta de 1, 2, 3, 4 y 5;

opcionalmente en donde

el Ab comprende una secuencia pesada variable (VH) mostrada en SEQ ID NO: 151 y una secuencia ligera variable (VL) mostrada en SEQ ID NO: 152; y/o

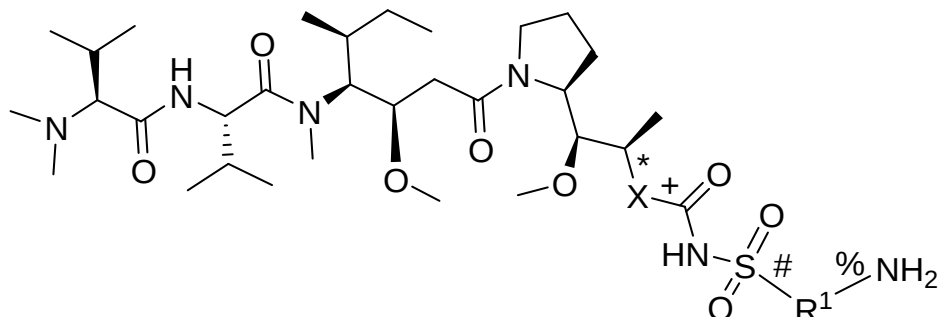
el Ab comprende una secuencia de cadena pesada que comprende

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDVGISWVRQAPGQGLEWMGWIAPY
SGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSFPGYG
MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF
NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG (SEQ ID NO: 926) y una secuencia de cadena ligera que comprende

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKAYNLESG
VPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQLFQSLPPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 927).

9. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que:
- el Ab es multiespecífico; y/o
 - el Ab comprende un Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, scFv, (scFv)₂, molécula de anticuerpo de cadena sencilla, anticuerpo de dominio variable dual, anticuerpo de dominio variable único, anticuerpo lineal o anticuerpo de dominio V; y/o
 - el Ab comprende un andamio, donde opcionalmente el andamio es Fc, opcionalmente Fc humana, opcionalmente donde el Fc comprende una o más modificaciones, donde una o más modificaciones dan como resultado un aumento de la vida media, aumento de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), aumento de la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP), aumento
 - citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), o función efectora disminuida, en comparación con la Fc sin una o más modificaciones; y/o
 - el Ab comprende una región constante de cadena pesada de una clase seleccionada de IgG, IgA, IgD, IgE e IgM, donde opcionalmente el Ab comprende una región constante de cadena pesada de la clase IgG, donde la región constante de cadena pesada es de una subclase seleccionada de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.
10. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la composición comprende una multiplicidad de especies de proporción de fármaco y anticuerpo (DAR), en la que la DAR media de la composición es 2-4.
12. Un proceso para preparar un conjugado de anticuerpo-fármaco, comprendiendo el proceso:
- (A) hacer reaccionar un grupo nucleófilo o electrofílico en una proteína de unión a antígeno (Ab) que se une al factor tisular humano (TF) (SEQ ID NO: 810) con un enlazador bifuncional, o con un

primer componente enlazador de un enlazador bifuncional que comprende dos o más componentes enlazadores seguidos de la adición secuencial del(de los) componente(s) enlazador(es) restante(s), para formar un intermedio Ab-enlazador, y hacer reaccionar el intermedio Ab-enlazador con el grupo -NH₂ de un compuesto de fórmula general I:

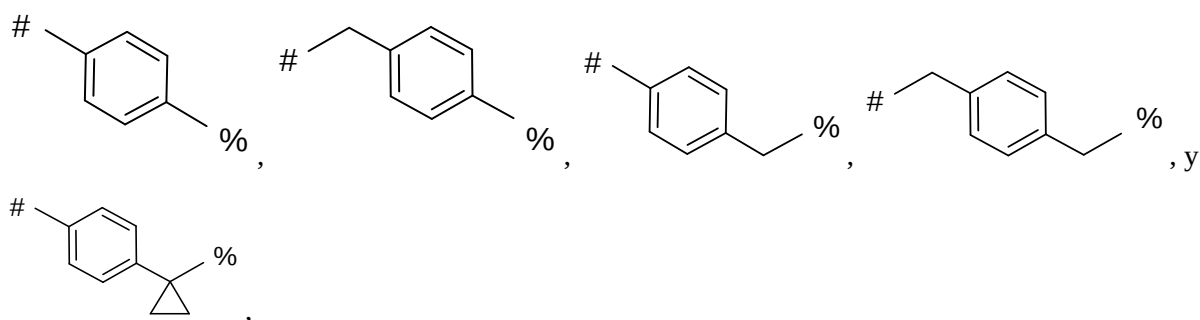


Fórmula 1

en donde:

X es $^* - \text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2(\text{R}_2)) - ^+$, donde * y $^+$ representan los respectivos puntos de unión como se indica en la Fórmula I, o X está ausente;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



donde $\#$ y $\%$ representan los respectivos puntos de unión como se indica en la Fórmula I; y R² es fenilo,

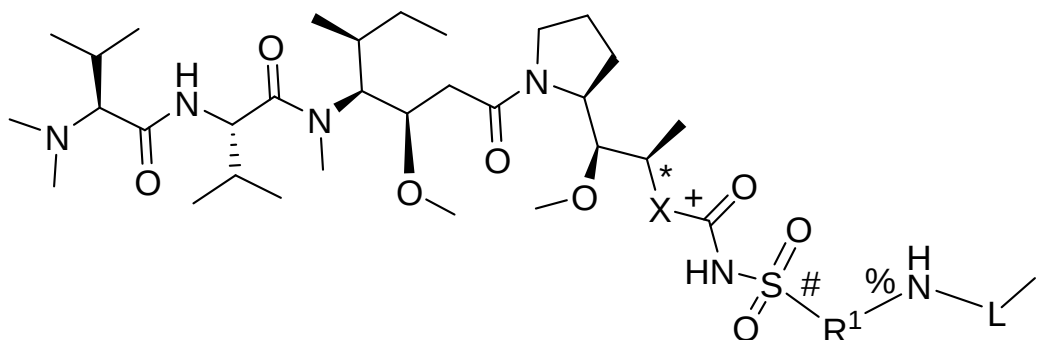
para proporcionar el conjugado de anticuerpo y fármaco; o

(B) hacer reaccionar el grupo -NH₂ en el compuesto de Fórmula general I con un enlazador bifuncional, o con un primer componente enlazador de un enlazador bifuncional que comprende dos o más componentes enlazadores seguido de la adición secuencial del (de los) componente(s) enlazador(es) restante(s), para formar un intermediario enlazador-toxina, y hacer reaccionar el intermediario enlazador-toxina con un grupo nucleófilo o electrofílico en un Ab que se une al TF humano (SEQ ID NO: 810) para proporcionar el conjugado anticuerpo-fármaco, en el que, en (A) o (B),

el Ab comprende una VH-CDR1, una VH-CDR2, una VH-CDR3, una VL-CDR1, una VL-CDR2 y una VL-CDR3, en la que

- i. el VH-CDR1 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 872, el VH-CDR2 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 873, el VH-CDR3 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 874, el VL-CDR1 comprende la SEQ ID NO: 875, el VL-CDR2 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 876, y el VL-CDR3 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 877,
- ii. el VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 son del Ab designado 25A3,
- iii. el VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 son del Ab designado 25A,
- iv. el VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 son del Ab designado 25A5,
- v. VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 son del Ab designado 25A5-T, o
- vi. VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 son del Ab denominado 25G1;

dando como resultado el conjugado de anticuerpo-fármaco que comprende uno o más restos representados por la fórmula IV:



Fórmula IV

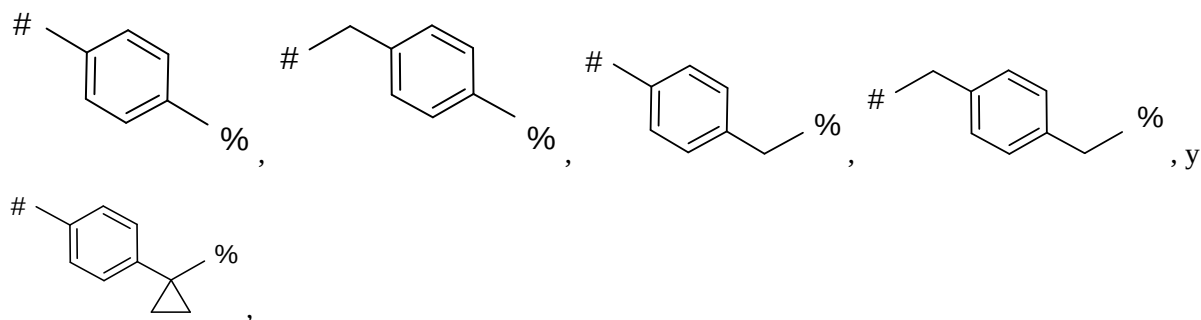
en donde:

X es $^*-C(O)NHCH(CH_2(R_2))^{+}$, donde * y + representan los respectivos puntos de unión como se indica en la Fórmula IV, o X está ausente;

L es un enlazador;

! representa el punto de unión de L al Ab, donde L está unido al Ab a través de un enlace covalente;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



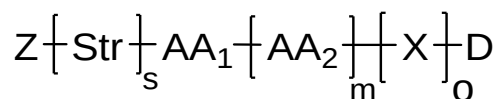
donde # y % representan los respectivos puntos de unión como se indica en la Fórmula IV; y

R² es fenilo.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que:

el grupo nucleofílico o electrofílico en el Ab es un tiol o una amina, que opcionalmente comprende además poner en contacto el Ab con un agente reductor para reducir uno o más enlaces disulfuro en el Ab para proporcionar el grupo tiol nucleofílico; y/o donde L está representado por:

donde L está representado por:



Fórmula VII

en donde

Z representa un grupo funcional que se une a un grupo objetivo del Ab;

D representa el punto de unión al grupo amino como se indica en la Fórmula I;

Str es un tensor;

AA₁ y AA₂ son cada uno independientemente un aminoácido, en el que AA₁-[AA₂]_m forma un sitio de escisión de proteasa;

X es un grupo autoinmolador;

s es un número entero seleccionado entre 1 y 0;

m es un número entero seleccionado del grupo que consta de 1, 2, 3 y 4; y

o es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2.

14. Un kit que comprende:

(i) el conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o la composición farmacéutica de la reivindicación 10 o 11.