

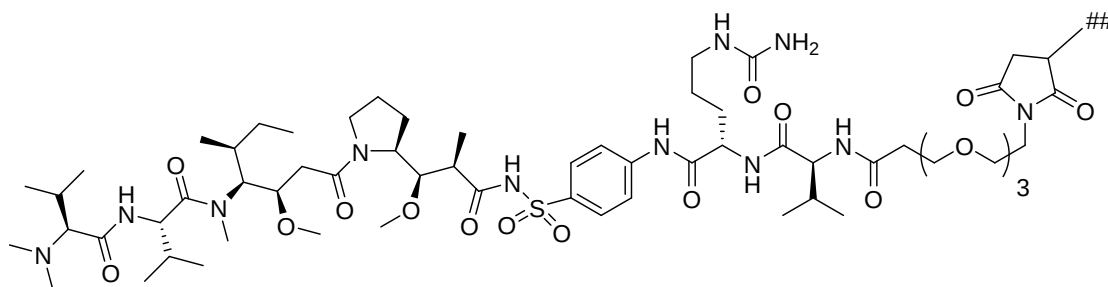
REIVINDICACIONES

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 una VH-CDR1, una VH-CDR2 y una VH-CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3, respectivamente, tal como se establece en la VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151, y una VL-CDR1, una VL-CDR2 y una VL-CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3, respectivamente, tal como se establece en la VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 152,

y

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



Fórmula VIII

donde ## representa el punto de unión de la porción de enlace-toxina al Ab a través de un enlace covalente

2. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1, en donde el Ab comprende el VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151 y el VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 152.
3. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1, donde
 - i. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 115, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 116, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 117, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la

- SEQ ID NO: 118, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120.
- ii. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 121, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 122, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 123, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 124, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 125 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 126;
 - iii. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 127, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 128, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 129, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 130, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 131 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 132;
 - iv. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 133, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 134, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 135, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 136, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 137 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 138;
 - v. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 139, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 140, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 141, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 142, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 143 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 144; o
 - vi. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 145, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 146, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 147, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 148, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 149 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 150.

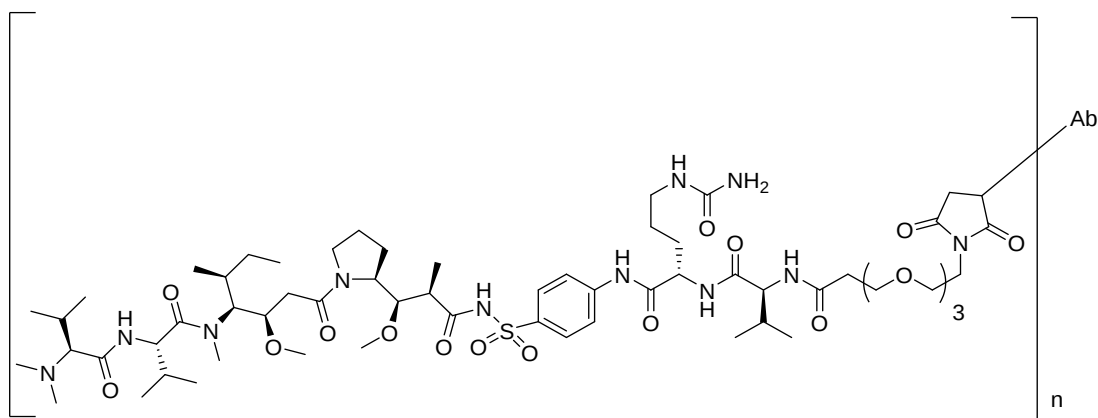
4. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1- 3, en donde el Ab comprende:

una secuencia de cadena pesada que comprende

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDVYGISWVRQAPGQGLEWMGWIAP
YSGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSFPG
YGM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 926) y una secuencia de cadena
ligera que comprende

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKAYNLE
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQLFQSLPPFTFGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ
ID NO: 927).

5. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1, en donde el conjugado de anticuerpo-fármaco tiene la Fórmula IX:



Fórmula IX

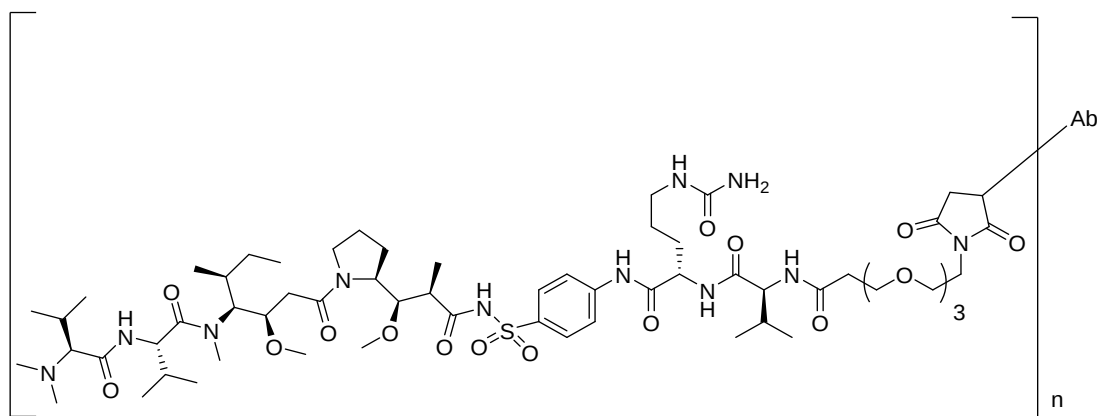
en donde:

el Ab comprende un VH-CDR1, un VH-CDR2, y un VH-CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3, respectivamente, tal como se establece en la VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151, y un VL-CDR1, un VL-CDR2 y un VL-CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de

VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3, respectivamente, tal como se establece en la VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 152, y

n es un número entero seleccionado del grupo que consta de 1, 2, 3, 4 y 5.

6. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1, en donde el conjugado de anticuerpo y fármaco tiene la Fórmula IX:



Fórmula IX

En donde:

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

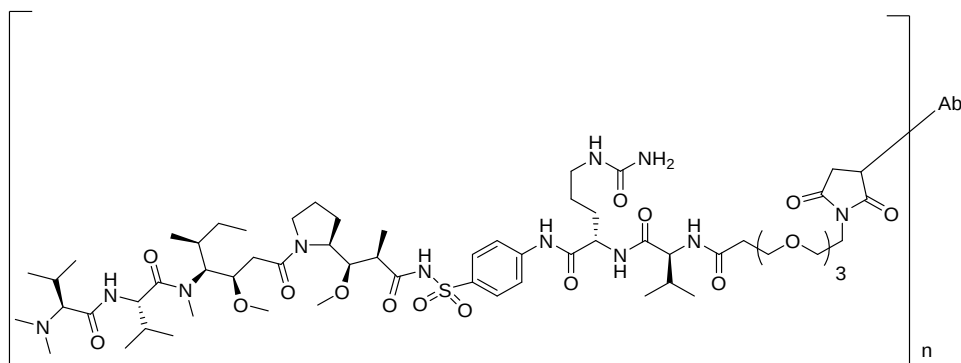
el Ab comprende una secuencia de cadena pesada que comprende

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDVGISWVRQAPGQGLEWMGWIAP
YSGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSFPGY
GMDVWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 926) y una secuencia de cadena ligera
que comprende

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKAYNLE
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQLFQSLPPFTFGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ
ID NO: 927), y

n es un número entero seleccionado del grupo que consta de 1, 2, 3, 4 y 5

7. El conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula IX:



Fórmula IX

En donde:

n es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 2, 3 y 4, y

Ab comprende una secuencia de cadena pesada que comprende

QVQVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDVGISWVRQAPGQGLEWMGWIAPYSGNT
NYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSFPGYGMDVWGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 926) y una
secuencia de cadena ligera que comprende

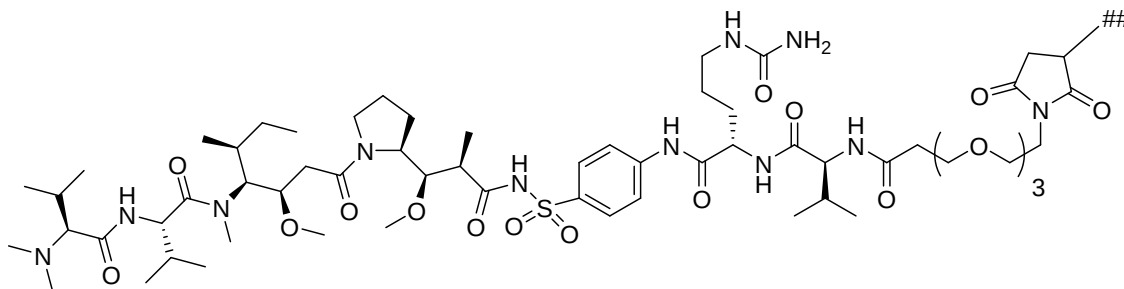
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKAYNLESGVP
SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQLFQSLPPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTL
TLISKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 927).

8. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde 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.

10. Un proceso para preparar un conjugado de anticuerpo-fármaco, comprendiendo el proceso:

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 una porción de conector-toxina representada por la Fórmula VIII



Fórmula VIII

donde ## representa el punto de unión de la porción de enlace-toxina al Ab a través de un enlace covalente

el Ab comprende una VH-CDR1, una VH-CDR2, una VH-CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3, respectivamente, tal como se establece en la VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151, y una VL-CDR1, una VL-CDR2 y una VL-CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3, respectivamente, tal como se establece en la VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 152

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:
el grupo nucleofílico o electrofílico en el Ab es un tiol o una amina.
12. El proceso de la reivindicación 10, en donde el anticuerpo comprende una secuencia VH de la SEQ ID NO: 151 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 152.
13. El proceso de la reivindicación 10, en donde
- el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 115, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID

- NO: 116, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 117, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 118, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120.
- ii. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 121, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 122, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 123, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 124, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 125 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 126;
 - iii. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 127, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 128, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 129, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 130, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 131 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 132;
 - iv. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 133, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 134, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 135, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 136, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 137 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 138;
 - v. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 139, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 140, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 141, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 142, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 143 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 144; o
 - vi. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 145, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 146, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 147, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 148, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 149 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 150.

14. El proceso de la reivindicación 10, en donde el Ab comprende: una secuencia de cadena pesada que comprende

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDVYGISWVRQAPGQGLEWMGWIAPYSGN
TNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSFPGYGMVDVWGQ
GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 926) y una

secuencia de cadena ligera que comprende

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKAYNLESGVP
SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQLFQSLPPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSTL
TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 927).