

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.:Expediente No. **NC2019/0014414**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“MOLÉCULAS DE ANTICUERPO QUE SE UNEN A CD73”**

Solicitantes: **NOVARTIS AG y SURFACE ONCOLOGY, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **15495** notificado el 28 de septiembre de 2022, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Excepción de Patentabilidad

El examinador ha indicado que el objeto de la reivindicación 80 no es patentable. En dicho respecto, se informa que el nuevo capítulo reivindicatorio no incluye la reivindicación en cuestión.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por setenta y siete (77) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 69, 70 y 80.
- Las reivindicaciones restantes y sus dependencias fueron reenumeradas de acuerdo con las modificaciones anteriores.

En este sentido el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de aclarar la materia reivindicada y para responder a los requerimientos elevados por su Despacho.

3. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

De acuerdo con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, la presente invención es clara y concisa, cumpliendo con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Novedad y Nivel Inventivo

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo ésta 22 de junio de 2017.

En esta oportunidad se ha citado el documento WO2017064043 (D1).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es tanto novedosa como inventiva frente al documento citado, tal como se muestra a continuación:

Con respecto a la alegada falta de novedad de las reivindicaciones 69-72 en vista de D1, se informa que las reivindicaciones 69 y 70 han sido canceladas sin perjuicio ni renuncia.

Adicionalmente, las reivindicaciones anteriores 71 y 72 (reenumeradas como nuevas reivindicaciones 69 y 70) han sido modificadas para depender de la reivindicación 1, cuya novedad y nivel inventivo no fueron objetados. Por lo tanto, las reivindicaciones anteriores 71 y 72 (reenumeradas como nuevas reivindicaciones 69 y 70) son novedosas e inventivas.

El solicitante considera respetuosamente que las nuevas reivindicaciones son claras, se refieren a materia patentable, son novedosas, inventivas y están sustentadas por la memoria descriptiva.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es claro entonces que la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas de D1, no llegaría a la presente invención, tal como se reclama en las nuevas reivindicaciones 1 a 77 presentadas junto con este memorial. Por lo tanto, la invención cumple con los requerimientos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Solicito al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos aquí presentados.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación.

5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por setenta y siete (77) reivindicaciones reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a las reivindicaciones.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/magm
P5367

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, que comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad 1 de cadena pesada (VHCDR1) de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos de región determinante de complementariedad 1 de cadena pesada (VLCDR1) de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(ii) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 35, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50;

(iii) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 39, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 40, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 51, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 52, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 53;

(iv) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 SEQ ID NO: 41, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 SEQ ID NO: 42, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 54, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 52, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50; o

(v) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 190, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

2. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 38, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

3. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 39, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 40 y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 37; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 51, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 52 y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 53.

4. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 41, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 42, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 54, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 52, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

5. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de SEQ ID NO: 190, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de SEQ ID NO: 36, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de SEQ ID NO: 43; y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de SEQ ID NO: 48, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de SEQ ID NO: 49, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de SEQ ID NO: 50.

6. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 44.

7. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 55.

8. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 o 114, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o de 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 46 o 114.

9. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 57.

10. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, o una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55, o una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma.

11. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55.

12. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende:

- (i) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46, o una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, o una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma; o
- (ii) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114, o una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, o una secuencia que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con la misma.

13. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46, donde el residuo 451 de SEQ ID NO: 46 es K, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57.

14. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 114, donde el residuo 451 en SEQ ID NO: 114 es K, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57.

15. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que es un anticuerpo humano, un anticuerpo de longitud completa, un anticuerpo biespecífico, Fab, F(ab')₂, Fv, o un fragmento Fv de cadena única (scFv).

16. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que comprende una región constante de cadena pesada seleccionada de IgG1, IgG2, IgG3, y IgG4, y una región constante de cadena ligera elegida entre las regiones constantes de cadena ligera de kappa o lambda.

17. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 92-103, 119, y 120, una región constante de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104, o ambas.

18. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde la molécula de anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada de IgG4 y una región constante de cadena ligera de kappa.

19. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, que comprende:

una región constante de cadena pesada de IgG4 humana con una mutación en la posición 228 de acuerdo con la numeración EU, o

una región constante de la cadena pesada de IgG4 humana con una mutación de serina a prolina en la posición 228 de acuerdo con la numeración EU, o

una región constante de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 o 93.

20. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, o todas las siguientes propiedades:

- i) se une a CD73 humano con una constante de disociación (K_D) de menos de aproximadamente 1×10^{-8} M;
- ii) se une a CD73 soluble humana, CD73 humana unida a la membrana, o ambas;
- iii) no se une a CD73 murina;
- iv) inhibe o reduce la actividad enzimática de CD73, CD73 humana soluble o CD73 humana unida a membrana, o conversión de monofosfato de adenosina (AMP) a la adenosina mediada por CD73 humana;
- v) inhibe al menos 60%, 70%, 80%, o 90% de la actividad enzimática de CD73 humana unida a la membrana;
- vi) aumenta la proliferación de células T estimuladas anti-CD3 / anti-CD28;
- vii) se une al dominio N-terminal de CD73 humano;
- viii) reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, o una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171, cuando se une a la misma, donde la una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, los residuos 206-215, los residuos 368-387, y los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105;
- ix) cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, o una proteína que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171, induce un cambio conformacional en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105;
- x) está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105;
- xi) está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105;

- xii) está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 o 106;
- xiii) está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105;
- xiv) se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73;
- xv) se une a una conformación cerrada catalíticamente activa de CD73 humano con una afinidad inferior que cuando la molécula de anticuerpo se une a una conformación catalíticamente inactiva abierta de CD73 humano;
- xvi) bloquea CD73 humano en una conformación abierta catalíticamente inactiva; o
- xvii) evita o reduce la conversión de CD73 humano a partir de una conformación abierta catalíticamente inactiva a una conformación cerrada catalíticamente activa, en comparación con la conversión en ausencia de la molécula de anticuerpo.

21. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde la molécula de anticuerpo se une a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consiste en un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, en el que cuando la molécula de anticuerpo comprende un primer dominio de unión a antígeno y un segundo dominio de unión a antígeno, el primer dominio de unión a antígeno se une al primer monómero CD73 y el segundo dominio de unión a antígeno se une al segundo monómero CD73.

22. Una composición que comprende una pluralidad de moléculas de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde las moléculas de anticuerpo se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consiste en un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, en el que cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, al menos 30%, 35%, o 40% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, donde cada uno de dicho complejo consiste en una molécula de anticuerpo y un dímero CD73.

23. La composición de la reivindicación 22, donde al menos 70%, 75%, u 80% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar dicho complejo.

24. Una composición que comprende una pluralidad de las moléculas de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde las moléculas de anticuerpo se unen a un dímero de CD73 humano, dicho dímero que consta de un primer monómero CD73 y un segundo monómero CD73, cada monómero comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, en el que cuando cada una de las moléculas de anticuerpo en la pluralidad comprende el mismo primer dominio de unión a antígeno y el mismo segundo dominio de unión a antígeno, a lo sumo 60%, 65%, o 70% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero CD73 para formar un complejo, donde cada uno de dicho complejo comprende dos o más moléculas de anticuerpo y dos o más dímeros de CD73.

25. La composición de la reivindicación 24, donde como máximo el 20%, 25%, o 30% de las moléculas de anticuerpo en dicha composición se unen al dímero de CD73 para formar dicho complejo.

26. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 22-25, donde cada monómero de CD73 consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

27. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde la molécula de anticuerpo se une a una conformación cerrada catalíticamente activa de CD73 humano con una afinidad inferior, que cuando la molécula de anticuerpo se une a una conformación abierta catalíticamente inactiva de CD73 humano.

28. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o 27, donde la molécula de anticuerpo previene o reduce la conversión de CD73 humano a partir de una conformación abierta catalíticamente inactiva a una conformación cerrada catalíticamente activa, en comparación con la conversión en ausencia de la molécula de anticuerpo.

29. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, 27, o 28, donde la molécula de anticuerpo reduce intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 cuando se une a la misma, donde las una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, residuos 206-215, los residuos 368-387, y los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105.

30. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-29, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, Reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en el residuo(s) X_C seleccionado de la región central C (residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105) en un grado mayor que en el residuo(s) X_A seleccionado de la región central A (residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105), residuo(s) X_B seleccionado de la región central B (residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105), o residuo(s) X_D seleccionado de la región central D (residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105), en donde:

X_C es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, o 20,

X_A es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14,

X_B es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, y

X_D es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13.

31. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 30, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio a 20 residuos seleccionados de la región central C para en mayor medida que en:

- (i) 14 residuos seleccionados de la región central A,
- (ii) 10 residuos seleccionados de la región central B, o
- (iii) 13 restos seleccionados de la región central D.

32. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 30, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio a 15 residuos seleccionado de región central C en un grado mayor que en:

- (i) 10 residuos seleccionados de la región central A,
- (ii) 8 residuos seleccionados de la región central B, o
- (iii) 10 residuos seleccionados de la región central D.

33. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 30, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio a 10 residuos seleccionados de la región central C en un grado mayor que en:

- (i) 7 residuos seleccionados de la región central A,
- (ii) 5 residuos seleccionados de la región central B, o
- (iii) 7 residuos seleccionados de la región central D.

34. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central C en mayor medida que en la región central A.

35. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central C en mayor medida que en la región central B.

36. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región central C en un grado mayor que en la región central D.

37. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región central C en un grado mayor que en la región central A y la región central B.

38. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región central C en un grado mayor que en la región central A y la región central D.

39. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región central C en mayor medida que en la región central B y la región central D.

40. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central C en un grado mayor que en la región central A, la región central B, y la región central D.

41. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-29, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende

la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en el residuo (s) X_A seleccionado de la región central A (residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105) en mayor medida que en el residuo (s) X_B seleccionado de núcleo de la región B (residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105), residuo (s) X_C seleccionados de la región central C (residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105), o residuo (s) X_D seleccionado de núcleo de la región D (residuos 297-309 de SEQ ID NO: 105), en donde:

X_A es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14,

X_B es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10,

X_C es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, o 20, y

X_D es igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13.

42. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 41, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los 14 residuos seleccionados de la región central a en un grado mayor que en:

- (i) 10 residuos seleccionados de la región central B,
- (ii) 20 residuos seleccionados de la región central C, o
- (iii) 13 residuos seleccionados de la región central D.

43. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 41, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio a 10 residuos seleccionados de la región central A en un grado mayor que en:

- (i) 8 residuos seleccionados de la región B,
- (ii) 15 residuos seleccionados de la región central C, o
- (iii) 10 residuos seleccionados de región central D.

44. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 41, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en los 7 residuos seleccionados de la región central A en un grado mayor que en:

- (i) 5 residuos seleccionados de la región central B,
- (ii) 10 residuos seleccionados de la región central C, o
- (iii) 7 residuos seleccionados de la región central D.

45. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio promedio en la región central A en mayor medida que en la región central B.

46. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central A en un grado mayor que en la región central C.

47. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central A en mayor medida que en la región central D.

48. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central A en un grado mayor que en la región central B y la región central C.

49. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central A en mayor medida que en la región central B y la región central D.

50. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central A en mayor medida que en la región central C y la región central D.

51. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, donde la unión del anticuerpo reduce el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio en la región central A en un grado mayor que en la región central B, la región central C, y la región central D.

52. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-51, donde la molécula de anticuerpo reduce el intercambio de hidrógeno-deuterio en una o más regiones de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 cuando se une a la misma, donde las una o más regiones se seleccionan del grupo que consiste en los residuos 158-172, los residuos 206-215, residuos 368-387, y los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105, donde la región que tiene la mayor reducción en el promedio de cambio de hidrógeno-deuterio entre la única o más regiones no es los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105.

53. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-52, donde la molécula de anticuerpo, cuando está unida a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105, conduce a:

- (i) una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de más de 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, o 0,06 Da por residuo en los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105; o
- (ii) una reducción en el intercambio promedio de hidrógeno-deuterio de menos de 0,05, 0,04, 0,03, o 0,02 Da por residuo en los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105.

54. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 29-53, donde la proteína consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

55. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-54, donde la molécula de anticuerpo está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, o cuatro residuos dentro de los residuos 158-172 de SEQ ID NO: 105.

56. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-54, donde la molécula de anticuerpo está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 206-215 de SEQ ID NO: 105.

57. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-56, donde la molécula de anticuerpo está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 368-387 de SEQ ID NO: 105 o 106.

58. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-57, donde la molécula de anticuerpo está en contacto, directa o indirectamente, con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de los residuos 87-104 de SEQ ID NO: 105.

59. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-58, donde la molécula de anticuerpo reduce el etiquetado de masa en tándem (TMT) en el residuo K136, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 cuando se une a la misma,

60. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-59, donde la molécula de anticuerpo reduce aún más el etiquetado TMT en uno o más

de los residuos K133, K162, K179, K206, K214, K285, K291, y K341, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, de la proteína.

61. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-60, donde la molécula de anticuerpo aumenta el etiquetado TMT en uno o ambos de los residuos K262 y K274, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, de la proteína cuando se une a la misma.

62. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-61, donde la molécula de anticuerpo reduce el etiquetado de masa en tándem (TMT) en los residuos K206 y K214, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 cuando se une a la misma, donde la reducción en el residuo K214 no es menor que 90, 80, 70, 60, o 50% de la reducción en el residuo K206.

63. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-62, donde la molécula de anticuerpo reduce el etiquetado de masa en tándem (TMT) en el residuo K162, numerado de acuerdo con SEQ ID NO: 105, de una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de los residuos 27-547 de SEQ ID NO: 105 cuando se une a la misma, cuando la molécula de anticuerpo se prueba utilizando el etiquetado de isótopos TMT llevado a cabo durante un tiempo de etiquetado de 30 segundos, donde:

(i) la molécula de anticuerpo no reduce el etiquetado TMT en el residuo K162 cuando se prueba utilizando el etiquetado de isótopos TMT llevado a cabo durante un tiempo de etiquetado de 300 segundos, o

(ii) la molécula de anticuerpo reduce etiquetado de isótopos TMT en el residuo K162 cuando se prueba utilizando el etiquetado de isótopos TMT llevado a cabo durante un tiempo de etiquetado de 300 segundos, donde la reducción en el residuo K162 con un tiempo de etiquetado de 300 segundos no es más que 20, 30, 40, o 50% de la reducción en el residuo K162 con un tiempo de etiquetado de 30 segundos.

64. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-63, donde la molécula de anticuerpo se une a uno o más residuos de CD73, donde uno o más residuos se seleccionan del grupo que consiste en residuos de Y110, K136, L132, L157, K162, S155 y T209, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105.

65. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-64, donde la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la molécula de anticuerpo tiene 1, 2, 3, 4, o todas de las siguientes propiedades:

- (i) la molécula de anticuerpo se une a Y110 o K136 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105,
- (ii) la molécula de anticuerpo se une a L132 o L157 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105,
- (iii) la molécula de anticuerpo se une a K162 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105,
- (iv) la molécula de anticuerpo se une a S155 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, y
- (v) la molécula de anticuerpo se une a T209 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105.

66. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-65, donde la molécula de anticuerpo se une a una o más regiones de CD73 seleccionadas del grupo que consiste en los residuos 155-170, 136-138, y 209-210, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105.

67. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o 27-66, donde la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la molécula de anticuerpo tiene 1, 2, o todas las siguientes propiedades:

- (i) la molécula de anticuerpo se une a los residuos 155-170 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105,

- (ii) la molécula de anticuerpo se une a los residuos 136-138 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, y
- (iii) la molécula de anticuerpo se une a los residuos 209-210 de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105.

68. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 59-67, donde la molécula de anticuerpo se une a:

- (i) los residuos Y110, L132, K162, o una combinación de los mismos, de CD73 numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, mediante una interacción electrostática;
- (ii) los residuos S155, T209, o ambos S155 y T209, de CD73 numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, a través de un enlace de hidrógeno;
- (iii) los residuos 155-170, 136-138, 209-210, o una combinación de los mismos de CD73, numerados de acuerdo con SEQ ID NO: 105, a través de complementariedad de forma, una interacción de Van der Waal, o ambas; o
- (iv) los residuos de (i), (ii), y (iii), mediante una interacción electrostática, un enlace de hidrógeno, una complementariedad de forma, una interacción de Van der Waal, o una combinación de las mismas.

69. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de anticuerpo o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-68 y un vehículo, excipiente o estabilizador farmacéuticamente aceptable.

70. Un ácido nucleico que codifica la región variable de la cadena pesada o ligera del anticuerpo de la molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o 27-68.

71. El ácido nucleico de la reivindicación 70, que codifica una región variable de cadena pesada, donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID No 45, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 45.

72. El ácido nucleico de la reivindicación 70 o 71, en donde el ácido nucleico codifica una cadena pesada, donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 47, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia para SEQ ID NO: 47.

73. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 70-72, que codifica una región variable de cadena ligera, donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 56, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 56.

74. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 70-73, donde el ácido nucleico codifica una cadena ligera, donde el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 58, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 85%, 90%, 95%, o 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 58.

75. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 70-74.

76. Una célula hospedera que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 70-74 o el vector de expresión de la reivindicación 75.

77. Un método para producir una molécula de anticuerpo, donde el método comprende cultivar la célula hospedera de la reivindicación 76 en condiciones adecuadas para la expresión génica.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0014414
Recibo: 22-128540
Fecha: 14/12/2022

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 766203
CUS: 1810678109

Patente PCT
MOLÉCULAS DE ANTICUERPO QUE SE UNEN A CD73

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000