

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 19 de diciembre de 2019 con el N° NC2019/0014414, por NOVARTIS AG y SURFACE ONCOLOGY, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “MOLÉCULAS DE ANTICUERPO QUE SE UNEN A CD73 Y USOS DE LAS MISMAS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/038775 del 21 de junio de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 890 el 24 de abril de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15495 de 27 de septiembre de 2022, se requirió a los solicitantes en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentaran respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que los solicitantes mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0014414 el 14 de diciembre de 2022, respondieron oportunamente el requerimiento formulado y presentaron las reivindicaciones 1 a 77 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 77 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0014414 el 14 de diciembre de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a una molécula de anticuerpo que se une a CD73 humano, que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2017064043, en la estructura aminoácida que caracteriza las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) comprendidas en la región variable de cadena pesada (VH) y, en la estructura aminoácida que caracteriza las tres CDRs comprendidas en la región variable de cadena ligera (VL) del anti-CD73 de la invención.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los siguientes efectos técnicos: (i) todos los anticuerpos anti-CD73 probados se unen a CD73 humano y a CD73 de mono cinomolgus con una K_D (M) que oscila entre 1.53E-09 y 9.14E-10 (Tabla 20, Ejemplo 1); (ii) todos los anticuerpos anti-CD73 probados inhibieron la actividad enzimática de CD73 recombinante soluble humano y de CD73 recombinante soluble de mono cinomolgus (Figs. 3A-C,

Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

Ejemplo 1); (iii) todos los anticuerpos anti-CD73 probados inhibieron de forma dosis-dependiente la actividad enzimática contra la pérdida de CD73 de la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231 (Fig. 4, Ejemplo 1); (iv) todos los anticuerpos anti-CD73 probados inhibieron la actividad enzimática de CD73 en el suero de un paciente con cáncer de páncreas de una manera dependiente de dosis (Fig. 5, Ejemplo 1); (v) todos los anticuerpos anti-CD73 fueron capaces de inhibir la actividad enzimática de CD73 expresado en la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 o la línea celular de cáncer de ovario humano SKOV3 (Figs. 8A, 8B, 9A y 9B, Ejemplo 1); (vi) los anticuerpos anti-CD73 fueron capaces de inhibir la actividad enzimática de CD73 expresado en células PBMC humanas primarias de dos donantes (Figs. 11A-B, Ejemplo 1); (vii) todos los anticuerpos anti-CD73 probados fueron capaces de restaurar la proliferación de células T CD4+ en presencia de AMP (Figs. 12A-B, Ejemplo 1); (viii) todos los anticuerpos anti-CD73 probados redujeron efectivamente la acumulación de adenosina e inosina en el suero de ratones inmunocomprometidos implantados con la línea celular de cáncer de mama MDA-MB231 que expresa CD73 (Fig. 13, Ejemplo 1); (ix) el anticuerpo anti-CD73 (373.A) demuestra actividad *in vitro* en la restauración de la proliferación de células T (Figs. 25A – B, Ejemplo 1); y (x) la estimulación *in vitro* de la sangre humana entera con el anticuerpo anti-CD73 (373.A) no indujo la liberación de citocinas a concentraciones tan altas como 1000 µg/ml (Ejemplo 6).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 77 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por los solicitantes en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0014414 el 22 de agosto de 2022 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “**MOLÉCULAS DE ANTICUERPO QUE SE UNEN A CD73**”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio (E),

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“MOLÉCULAS DE ANTICUERPO QUE SE UNEN A CD73”

Clasificación IPC: A61K 39/395, A61K 39/40, C07K 16/28, A61K 31/495, A61K 39/00.

Reivindicaciones: 1 a 77 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0014414 el 14 de diciembre de 2022 de acuerdo con el Anexo N° 1.

Titulares: NOVARTIS AG y SURFACE ONCOLOGY, INC.

Direcciones: LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SUIZA y 50 HAMPSHIRE STREET 8TH FLOOR CAMBRIDGE, MA 02139, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Catherine Anne SABATOS-PEYTON, Ansgar BROCK, Viviana CREMASCO, Glenn DRANOFF, Bianka PRINZ, Jerry M. THOMAS, Scott CHAPPEL, Andrew LAKE, Alison PATERSON, Rachel W. O'CONNOR, Michael WARREN, Pamela HOLLAND, Kulandayan Kasi SUBRAMANIAN, Marie-Louise FJAELLSKOG, Dirksen BUSSIÈRE, Mikias

Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

WOLDEGIORGIS, Wei SHU, John Delmas VENABLE III, Michael GLADSTONE, Jonathan HILL y Christine MILLER.

Prioridades N°: 28/02/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/636,510.
22/06/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/523,481.

Solicitud internacional N°: PCT/US2018/038775

Fecha: 21 de junio de 2018.

Vigente desde: 21 de junio de 2018

Hasta: 21 de junio de 2038.

ARTÍCULO 2: Los titulares tendrán los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a NOVARTIS AG y SURFACE ONCOLOGY, INC. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 de enero de 2023

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2023.01.30
09:06:25 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

ANEXO No. 1**REIVINDICACIONES CONCEDIDAS**

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 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; 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



Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

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.

Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

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

Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

- 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.

Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

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:

Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

- (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 seleccionados de la 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)

Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

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.

Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

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,

Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

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

Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

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

Resolución N° 1862

Ref. Expediente N° NC2019/0014414

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.