

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

Señores
SANOFI,
ABLYNX NV

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “POLIPÉPTIDO QUE COMPRENDE DOS DOMINIOS VARIABLES ÚNICOS DE INMUNOGLOBULINA (ISVDS) QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A OX40L Y DOS DOMINIOS VARIABLES ÚNICOS DE INMUNOGLOBULINA (ISVDS) QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A TNF-ALFA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2020/084431

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 03 de diciembre de 2020.

PRIORIDADES: US 62/944,661 06 de diciembre de 2019.
EP 20305071.1 28 de enero de 2020.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 20 de enero de 2025 bajo el número NC2022/0008576, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de desarrollar formatos de anticuerpos biespecíficos dirigidos a dos antígenos de interés, que sean útiles contra enfermedades autoinmunes o inflamatorias, que superen las desventajas de las actuales construcciones de anticuerpos biespecíficos relacionadas con alta viscosidad a alta concentración, lo que hace que, por ejemplo, la administración subcutánea sea un desafío, y que cada unidad de unión requiere de la interacción de dos dominios variables para una unión específica y de alta afinidad, lo que tiene implicaciones sobre la estabilidad del polipéptido y la eficiencia de producción. Además, se han evidenciado problemas relacionados con el apareamiento incorrecto de las cadenas ligeras o el apareamiento incorrecto de las cadenas pesadas.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un polipéptido (o construcción ISVD) que se dirige específicamente a TNF α y OX40L al mismo tiempo que conduce a una mayor eficiencia en la modulación de una respuesta inflamatoria en comparación con polipéptidos mono-específicos anti-TNF α o anti-OX40L.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 20 de enero de 2025 bajo el número NC2022/0008576.

Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2022/0008576 el 20 de enero de 2025 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "POLIPÉPTIDO QUE COMPRENDE DOS DOMINIOS VARIABLES ÚNICOS DE INMUNOGLOBULINA (ISVDS) QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A OX40L Y DOS DOMINIOS VARIABLES ÚNICOS DE INMUNOGLOBULINA (ISVDS) QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A TNF-ALFA".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

- La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama un polipéptido en términos de que este comprende "(...) al menos cuatro dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVD), en donde cada uno de dichos ISVD comprende tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente); y en donde: (...)", en donde la expresión "al menos" se considera ambigua e imprecisa ya que impide establecer la estructura exacta del polipéptido y contempla un indeterminado número de dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs) adicionales de cualquier estructura y dirigidos a cualquier antígeno, todos los cuales no han sido explorados en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los polipéptidos explorados, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción. Esto se logra eliminando los términos imprecisos como "al menos" e incorporando que el polipéptido de la invención comprende también un ISVD que puede unirse a la seroalbúmina humana caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5.
- La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción porque no se evidencia la obtención de un polipéptido que comprenda un primer ISVD y un segundo ISVD, cada uno se une específicamente a OX40L; y un tercer ISVD y un cuarto ISVD, cada uno se une específicamente al TNF- α que comprendan las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) reclamadas, con cualquier región marco (FR). En este punto se le aclara al solicitante que la descripción únicamente demuestra la generación de la construcción ISVD F027300252 capaz de unirse simultáneamente a hOX40L, hTNF- α y HSA α que se caracteriza por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. Se le recuerda al solicitante que no solo las

Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

CDRs de un ISVD, sino también las regiones marco (FR) presentes en dichos dominios variables, contribuyen a la unión al antígeno, puesto que estabilizan las CDRs. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones que considere pertinentes y definir el polipéptido de la invención en términos de las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) completas que caracterizan los ISVD para cada dominio de unión a antígeno, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

- Las reivindicaciones 4, 11 y 13 no son claras ni presentan sustento en la descripción porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan los dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs) de unión a OX40L, TNF- α y a la seroalbúmina humana del polipéptido de la invención; y a la secuencia de aminoácidos que caracteriza la construcción ISVD F027300252 de la invención. Sin embargo, en la descripción no se hace referencia a que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o delecciones de aminoácidos que justifique el reclamar moléculas con al menos un 90% de identidad con respecto a las secuencias de aminoácidos mencionadas en dichas reivindicaciones. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en estas reivindicaciones por sus secuencias completas, las cuales además deben estar adjuntas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Finalmente, se le recuerda al solicitante que no es adecuado emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que, esta definición no permite establecer las secuencias aminoácidas exactas a las que se refieren, ya que, abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni desarrolladas en la solicitud y pueden incluir variantes estructurales no funcionales del parátipo de los ISVDs que se unen a los antígenos de interés.
- Las reivindicaciones 6 y 7 no son claras ni presentan sustento en la descripción porque definen un polipéptido en términos de que este comprende además *“(…) uno o más grupos, residuos, fracciones o unidades de unión, opcionalmente unidos mediante uno o más conectores peptídicos, en donde dichos uno o más grupos, residuos, fracciones o unidades de unión proporcionan al polipéptido una semivida aumentada, en comparación con el polipéptido correspondiente sin dichos uno o más grupos, residuos, fracciones o unidades de unión”*, definiciones muy generales que abarcan un sinnúmero de moléculas adicionales que no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante. Se le sugiere al solicitante eliminar dichas referencias e indicar que la unidad de unión adicional presente en el polipéptido corresponde a un ISVD que puede unirse a la seroalbúmina humana.
- La reivindicación 7 no es clara porque presenta errores de dependencia en razón a que indica *“El polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en donde dichos uno o más de otros grupos (…)”*. No obstante, la reivindicación 5 no hace referencia a *“uno o más de otros grupos, residuos, fracciones o unidades de unión que proporcionan al polipéptido una semivida aumentada (…)”*. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones que considere pertinentes y mencionar que la reivindicación 7 es dependiente únicamente de la reivindicación 6.
- Las reivindicaciones 7 a 12 no son claras porque mencionan erróneamente la expresión “seralbúmina humana” en lugar de indicar adecuadamente la expresión

Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

“seroalbúmina humana”. Se le sugiere al solicitante realizar las correcciones pertinentes.

- Las reivindicaciones 9 y 10 no son concisas porque son redundantes y se refieren a la misma materia relacionada con la estructura aminoácida de las CDRs que caracterizan el ISVD que se une a seroalbúmina humana. Se le sugiere al solicitante unificar la materia en una misma reivindicación.
- Las reivindicaciones 17, 18, 23 a 25 no son claras ni presentan sustento en la descripción porque no se definen todos los componentes del producto reclamado. Además, no se presenta evidencia de la obtención de cualquier composición con cualquier excipiente y/o adyuvante. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a las composiciones que presentan sustento en la descripción.
- Las reivindicaciones 21 y 22 no son claras porque no definen un método para producir un polipéptido, en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir, mencionando una serie de etapas y condiciones específicas que permitan su reproducción. En este sentido, el indicar que el método comprende “(...) *al menos los pasos de expresar, en una célula huésped u organismo huésped adecuado o en otro sistema de expresión adecuado, un ácido nucleico según la reivindicación 19*”; y “(...) *aislar y/o purificar el polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16*”, no muestra el cómo se llevan a cabo dichas etapas sino hacen referencia al resultado que se pretende alcanzar en cada etapa del proceso. Se le sugiere al solicitante realizar las correcciones que considere pertinentes y definir el método en términos de sus características técnicas esenciales de acuerdo con lo sustentado en la descripción.
- Las reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 11, 16, 13, 21, 23, 24 y 25 no son claras porque incluyen los términos: “*opcionalmente*”, “*uno o más*”, “*de más del*” y “*al menos*” que son no limitativos e impiden establecer el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere eliminarlos o sustituirlos por términos precisos.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

De acuerdo con lo anterior, se considera la falta de suficiencia en la descripción debido a que, se reclama un polipéptido que podría comprender, además de los cuatro dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs), en donde, el primer ISVD y el segundo ISVD se unen específicamente a OX40L y cada uno comprende: i. una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7; ii. una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y iii. una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13; y el tercer ISVD y cuarto ISVD se unen específicamente al TNF- α y cada uno comprende: iv. una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8; v. una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y vi. una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, un indeterminado número de dominios variables únicos

Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

de inmunoglobulina (ISVDs) de “cualquier” estructura aminoácida y dirigidos a “cualquier” antígeno, pero la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para el desarrollo de la construcción ISVD F027300252 de SEQ ID NO: 1, que demostró ser potente sobre ambas dianas OX40L y TNF- α (humanas y chino) y altos niveles de expresión, basado en estimaciones de rendimientos preliminares (Ejemplo 5). Además, demostró su capacidad para unirse simultáneamente a hOX40L, hTNF- α y HSA (Ejemplo 7).

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de diciembre de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Totsuka T. <i>et al.</i> , <i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.</i>	“Therapeutic effect of anti-OX40L and anti-TNF- α Mabs in a murine model of chronic colitis”	10 de enero de 2003
D2	WO2017081320	“Improved TNF binders”	18 de mayo de 2017
D3	WO2011073180	“Single variable domain antibodies against OX40L, constructs and therapeutic use”	23 de junio de 2011

D1¹ divulga un estudio en donde se utiliza un modelo de colitis crónica, que se indujo mediante transferencia adoptiva de células T CD4⁺ CD45RB^{high} a ratones SCID, para caracterizar los efectos de mejora de los MAb anti-OX40L tanto en entornos preventivos como terapéuticos. Además, se evalúa la combinación de MAb anti-OX40L y anti-TNF- α para lograr una mejor terapia. Se analiza la relevancia clínica de estas estrategias (Resumen).

D2² divulga secuencias de aminoácidos, compuestos y polipéptidos que se unen al factor de necrosis tumoral alfa (“TNF” o “TNF-alfa”) (Resumen).

D3³ divulga secuencias de dominio variable único de inmunoglobulina que están dirigidas contra OX40L, así como a compuestos o construcciones, y en particular proteínas y polipéptidos, que comprenden o consisten esencialmente en una o más de dichas secuencias de dominio variable único de inmunoglobulina (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

¹Totsuka T. *et al.*, 2003. Therapeutic effect of anti-OX40L and anti-TNF- α Mabs in a murine model of chronic colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 284: G595–G603. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00450.2002>.

²<https://patents.google.com/patent/WO2017081320A1/en?q=WO2017081320>

³<https://patents.google.com/patent/WO2011073180A1/en?q=WO2011%2f073180>.

Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0008576 del 20 de enero de 2025) refiere a: *“Un polipéptido que comprende al menos cuatro dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVD), en donde cada uno de dichos ISVD comprende tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente); y en donde: a. un primer ISVD y un segundo ISVD, cada uno se une específicamente a OX40L y cada uno comprende i. una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un polipéptido que comprende al menos cuatro dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVD) que comprenden tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente); y en donde:	Combinación de anticuerpos monoclonales MABs que comprende (Página G598, Col. Der. Párrs. 2 y 3 - Resultados).	Polipéptido multivalente multiespecífico que comprende dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs) conectados a través de uno o más conectores peptídicos que comprenden (Páginas 224 a 22, Reiv. 1 a 30).
a. un primer ISVD y un segundo ISVD, cada uno se une específicamente a OX40L y cada uno comprende i. una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de 10 SEQ ID NO: 7 ii. una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y iii. una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13; y	Un anticuerpo MAB que se une específicamente al antígeno OX40L (Página G598, Col. Der. Párrs. 2 y 3 - Resultados).	Dos ISVDs idénticos que se unen específicamente a OX40L (Páginas 202 y 203, Ejemplo 7). El ISVD comprende una CDR1 de SEQ ID NO: 133 a 139; una CDR2 de SEQ ID NO: 147 a 153; y una CDR3 de SEQ ID NO: 161 a 167 (Página 62, Tabla B-1).
b. un tercer ISVD y un cuarto ISVD, cada uno se une específicamente al TNF-α y cada uno comprende iv. una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 v. una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y vi. una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.	Un anticuerpo MAB que se une específicamente al antígeno TNF-α (Página G598, Col. Der. Párrs. 2 y 3 - Resultados).	El polipéptido comprende dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs) adicionales dirigidos a otros antígenos de interés (Páginas 224 a 227, Reiv. 1 a 30).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el efecto combinado de los MABs anti-OX40L y anti-TNF-α en un modelo animal de enfermedad de Crohn, en donde se utilizaron ratones SCID con colitis crónica inducida por la transferencia adoptiva de células T



Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

CD4⁺CD45RB^{high}. En particular, la administración conjunta de dichos anticuerpos mejoró notablemente el efecto terapéutico (en comparación con la administración por separado de los anticuerpos MAbs anti-OX40L y anti-TNF- α), relacionado con la disminución de la pérdida de peso, puesto que se eliminó la producción de IFN- γ , IL-2 y TNF- α por las células T CD4⁺ de la lámina propia. Con base en lo anterior, se sugiere un papel fundamental de OX40/OX40L en la patogénesis de la colitis crónica mediada por células T, en donde el bloqueo de OX40L, especialmente en combinación con el bloqueo de TNF- α , puede ser una estrategia prometedora para la intervención terapéutica de la enfermedad de Crohn (Resumen, Página G598, Col. Der. Párrs. 2 y 3 - Resultados).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el producto divulgado en D1, consiste en que la solicitud se refiere a un polipéptido que consiste en al menos cuatro dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs), en donde un primer ISVD y un segundo ISVD, se unen específicamente a OX40L y cada uno comprende i. una CDR1 de SEQ ID NO: 7; ii. una CDR2 de SEQ ID NO: 10; y iii. una CDR3 de SEQ ID NO: 13; y un tercer ISVD y un cuarto ISVD, se unen específicamente a TNF- α y cada uno comprende iv. una CDR1 de SEQ ID NO: 8; v. una CDR2 de SEQ ID NO: 11; y vi. una CDR3 de SEQ ID NO: 14.

No hay evidencia de que el incluir específicamente las tres secuencias de aminoácidos que caracterizan las CDRs de los ISVDs que se unen a OX40L; y las tres secuencias de aminoácidos que caracterizan las CDRs de los ISVDs que se unen a TNF- α , proporcione una molécula de unión con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que dicha anterioridad ya sugería anticuerpos con especificidad de unión por los antígenos OX40L y TNF- α (Página G598, Col. Der. Párrs. 2 y 3 - Resultados). En este punto, se aclara que la definición estructural del polipéptido a partir de las tres CDRs presentes en cada uno de los ISVD de la invención, únicamente permite asociar un efecto técnico relacionado con su especificidad de unión por los antígenos de interés, a la cual también contribuyen las regiones marco, puesto que estabilizan las CDRs.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar las moléculas de unión que se unen específicamente a los antígenos OX40L y TNF- α divulgadas en D1 para proporcionar moléculas de unión alternativas?

Sin embargo, el generar un polipéptido (o construcción ISVD) que se dirige específicamente a OX40L y a otro antígeno de interés con el objetivo de modular eficazmente la respuesta inflamatoria siendo útil en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos inflamatorios como, por ejemplo, asma, asma alérgico, colitis crónica, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal y/o artroesclerosis, ya está divulgado en D3 que se refiere a un compuesto o polipéptido multivalente biespecífico que comprende al menos un ISVD dirigido contra OX40L, preferiblemente OX40L humano, y un ISVD adicional, dirigido a otro antígeno de interés. En realizaciones particulares se menciona que el polipéptido o construcción de la invención es biespecífica trivalente y se caracteriza porque comprende dos ISVD idénticos, tales como nanoanticuerpos, contra OX40L y un tercer ISVD, tal como un nanoanticuerpo, dirigido contra otro antígeno, en el que dichos primer, segundo y tercer ISVD, pueden estar opcionalmente unidos a través de uno o más enlazadores peptídicos (Página 32, líneas 8 a 34 – Páginas 224 a 227, Reiv. 1 a 30). Aunado a lo anterior, D3 divulga que el polipéptido o construcción de la invención comprende además un ISVD que puede unirse a seroalbúmina humana con el propósito de incrementar la vida media (Páginas 202 y 203, Ejemplo 7).

Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir en el polipéptido (o construcción ISVD) que se dirige específicamente a OX40L y a otro antígeno de interés del D3, un dominio de unión que se dirija específicamente a TNF- α , como el mencionado en D1, con el objetivo de tratar una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D3 menciona los ácidos nucleicos que codifican el polipéptido (o construcción ISVD) que se dirige específicamente a OX40L de la invención, los vectores de expresión que comprenden los ácidos nucleicos que codifican dicha molécula de unión, las células huésped que comprenden los vectores de expresión y la composición farmacéutica que comprende como componente activo un polipéptido (o construcción ISVD) que se dirige específicamente a OX40L y un vehículo farmacéuticamente aceptable (Página 134, líneas 12 a 34 - Páginas 230 y 231, Reiv. 42 a 47).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 20, 23 a 25 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 21 (NC2022/0008576 del 20 de enero de 2025) refiere a: *“Un método para producir un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde dicho método comprende al menos los pasos de expresar, en una célula huésped u organismo huésped adecuado o en otro sistema de expresión adecuado, un ácido nucleico según la reivindicación 19”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D1
Un método para producir un polipéptido que comprende:	Un método para producir dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs), que comprende: (Página 80, Reiv. 39 y 40 – Página 81, Reiv. 41 y 42).	No menciona
a. expresar, en una célula huésped u organismo huésped adecuado o en otro sistema de expresión adecuado, un ácido nucleico que codifica un polipéptido	a) expresar, en una célula huésped u organismo huésped adecuado o en otro sistema de expresión adecuado, una secuencia de ácido nucleico que codifica un ISVD opcionalmente seguido de: (Página 80, Reiv. 39 y 40 – Página 81, Reiv. 41 y 42). b) aislar y/o purificar el ISVD (Página 80, Reiv. 39 y 40 – Página 81, Reiv. 41 y 42)	No menciona
en donde dicho polipéptido comprende al menos cuatro dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs), en donde cada uno de dichos ISVD comprende tres CDR1 a CDR3, respectivamente; y en donde:	Polipéptido multivalente que comprende dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs) conectados a través de uno o más conectores peptídicos que comprenden (Página 39, líneas 23 a 33 – Página 40, líneas 1 a 14).	Combinación de anticuerpos monoclonales MAbs que comprende (Página G598, Col. Der. Párrs. 2 y 3 - Resultados).



Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

a. un primer ISVD y un segundo ISVD, cada uno se une específicamente a OX40L y cada uno comprende i. una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 ii. una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y iii. una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13; y	Un ISVD dirigido a un antígeno de interés diferentes a TNF- α (Página 40, líneas 1 a 20).	Un anticuerpo MAb que se une específicamente al antígeno OX40L (Página G598, Col. Der. Párrs. 2 y 3 - Resultados).
b. un tercer ISVD y un cuarto ISVD, cada uno se une específicamente al TNF- α y cada uno comprende iv. una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 v. una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y vi. una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.	Dos ISVDs idénticos que se unen específicamente a TNF- α (Página 40, líneas 1 a 20). El ISVD comprende una CDR1 de SEQ ID NO: 5; una CDR2 de SEQ ID NO: 6; y una CDR3 de SEQ ID NO: 4 o variantes aminoácidas de dichas CDRs (Página 6, líneas 9 a 32).	Un anticuerpo MAb que se une específicamente al antígeno TNF- α (Página G598, Col. Der. Párrs. 2 y 3 - Resultados).

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 21, ya que divulga un procedimiento para producir ISVDs, comprendiendo dicho procedimiento al menos las etapas de: a) expresar, en una célula huésped u organismo huésped adecuado o en otro sistema de expresión adecuado, una secuencia de ácido nucleico que codifica un ISVD opcionalmente seguido de: b) aislar y/o purificar el ISVD (Página 80, Reiv. 39 y 40 – Página 81, Reiv. 42), en donde dicho ISVD se dirige específicamente a TNF α y a otro antígeno de interés con el objetivo de modular eficazmente la respuesta inflamatoria, siendo útil en el tratamiento de enfermedades del tracto digestivo, como por ejemplo enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa entre otras. En realizaciones particulares se menciona que el polipéptido o construcción de la invención es biespecífica trivalente y se caracteriza porque comprende dos ISVD idénticos, tales como nanoanticuerpos, contra TNF y un tercer ISVD, tal como un nanoanticuerpo, dirigido contra otro antígeno, en el que dichos primer, segundo y tercer ISVD, pueden estar opcionalmente unidos a través de uno o más enlazadores peptídicos (Página 39, líneas 23 a 33 – Página 40, líneas 1 a 20). Aunado a lo anterior, D2 divulga que el polipéptido o construcción de la invención comprende además un ISVD que puede unirse a seroalbúmina humana con el propósito de incrementar la vida media (Página 34, líneas 14 a 26).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 21 y el proceso divulgado en D2, consiste en que en el método de la solicitud se produce un polipéptido que consiste en al menos cuatro dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs), en donde un primer ISVD y un segundo ISVD, cada uno se une específicamente a OX40L y cada uno comprende i. una CDR1 de SEQ ID NO: 7; ii. una CDR2 de SEQ ID NO: 10; y iii. una CDR3 de SEQ ID NO: 13; y un tercer ISVD y un cuarto ISVD, cada uno se une específicamente a TNF- α y cada uno comprende iv. una CDR1 de SEQ ID NO: 8; v. una CDR2 de SEQ ID NO: 11; y vi. una CDR3 de SEQ ID NO: 14.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a dichas diferencias, puesto que, el método para producir un polipéptido, no se encuentra definido en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir, mencionando una serie de



Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

etapas y condiciones específicas que permitan su reproducción. Por consiguiente, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el método para producir dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs) divulgado en D2 para proporcionar un método alternativo?

Sin embargo, D1 ya divulgaba el efecto combinado de los MAbs anti-OX40L y anti-TNF- α en un modelo animal de enfermedad de Crohn, en donde se utilizaron ratones SCID con colitis crónica inducida por la transferencia adoptiva de células T CD4⁺CD45RB^{high}. En particular, la administración conjunta de dichos anticuerpos mejoró notablemente el efecto terapéutico (en comparación con la administración por separado de los anticuerpos MAbs anti-OX40L y anti-TNF- α), relacionado con la disminución de la pérdida de peso, puesto que se eliminó la producción de IFN- γ , IL-2 y TNF- α por las células T CD4⁺ de la lámina propia. Con base en lo anterior, se sugiere un papel fundamental de OX40/OX40L en la patogénesis de la colitis crónica mediada por células T, en donde el bloqueo de OX40L, especialmente en combinación con el bloqueo de TNF- α , puede ser una estrategia prometedora para la intervención terapéutica de la enfermedad de Crohn (Resumen, Página G598, Col. Der. Párrs. 2 y 3 - Resultados).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia emplearía las enseñanzas relacionadas con que el bloqueo de OX40L (mediante un anti-OX40L), especialmente en combinación con el bloqueo de TNF- α (mediante un anti-TNF- α), puede ser una estrategia prometedora para la intervención terapéutica de la enfermedad de Crohn del D1 y las metodologías para producir dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs), en donde dichos ISVD se pueden dirigir específicamente a TNF α y a otro antígeno de interés, como las mencionadas en D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 21. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 22 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 21, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Totsuka T. <i>et al.</i> , <i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.</i>	1 a 20, 23 a 25	Nivel inventivo
D2	WO2017081320	21 y 22	Nivel inventivo
D3	WO2011073180	1 a 20, 23 a 25	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad, concisión y soporte de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad y sustento del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2022/0008576 del 20 de enero de 2025) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “En particular, la reivindicación 1



Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

modificada define un polipéptido basado en características estructurales y funcionales claras que se soportan en la Descripción y las pruebas experimentales allí incluidas.

En cuanto al término “al menos cuatro ISVD”, se afirma respetuosamente que los al menos cuatro ISVD definidos por secuencias específicas de aminoácidos de las regiones CDR en la reivindicación 1 modificada reflejan la contribución de la invención a la técnica.

El experto en la materia entiende que el concepto inventivo de la solicitud no se limita a cuatro ISVD, sino que el polipéptido de la invención puede comprender ISVD adicionales (por ejemplo, un ISVD contra albúmina sérica).

Por lo tanto, la redacción de la reivindicación 1 modificada que hace referencia a “al menos cuatro” está soportada por la Descripción y es proporcional a la contribución de la invención a la técnica, mientras que una limitación a un polipéptido que comprenda sólo 4 cuatro ISVD privaría al solicitante de una recompensa justa por divulgar la invención al público (...).”

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que la falta de claridad y sustento del capítulo reivindicatorio modificado aún continúa siendo pertinente, en la medida que, contrario a lo afirmado por el solicitante, la nueva reivindicación de producto 1 aún continúa reclamando un polipéptido en términos de que este comprende “(...) al menos cuatro dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVD), en donde cada uno de dichos ISVD comprende tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente); y en donde: (...)”, en donde la expresión “al menos” se considera ambigua e imprecisa ya que impide establecer la estructura exacta del polipéptido y contempla un indeterminado número de dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs) adicionales de cualquier estructura y dirigidos a cualquier antígeno, todos los cuales no han sido explorados en la solicitud.

Por otra parte, esta Oficina le aclara al solicitante que, resulta conveniente definir el polipéptido de la invención en términos de la estructura aminoácida completa (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza cada uno de los dos dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVD) que se unen específicamente a OX40L; y a partir de la estructura aminoácida completa (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza cada uno de los dos dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVD) que se unen específicamente a TNF- α , puesto que, dichos dominios variables de cadena pesada, se encuentran directamente relacionados con la funcionalidad de las moléculas de unión, en cuanto a la afinidad al antígeno/cinética de unión (constantes cinéticas: K_D , k_{on} y k_{off}), humanización, IC_{50}/EC_{50} y la neutralización del antígeno diana por parte de la molécula de unión en cuestión. Además, cabe resaltar, que no solamente las CDRs están implicadas en la unión al antígeno, sino que hay residuos de aminoácidos en las regiones marco (por ejemplo, residuos de la zona de Vernier) que contribuyen a la unión al antígeno y estabilizan las CDRs. Por consiguiente, el definir el polipéptido de la invención, únicamente en términos de las CDRs, no permite establecer la estructura aminoácida específica que caracteriza las cuatro regiones marco (FR) presentes en los ISVD de unión a los antígenos OX40L y TNF- α ; y, en consecuencia, relacionar dichas propiedades funcionales a la materia reclamada.

Adicionalmente, esta Oficina le reitera al solicitante, que las nuevas reivindicaciones 4, 11 y 13 continúan sin ser claras y carecen de sustento en la descripción, puesto que, las secuencias de aminoácidos que caracterizan los ISVD de unión a OX40L, TNF- α y a la seroalbúmina humana del polipéptido de la invención, se encuetan definidas en términos de porcentajes de identidad, por lo que, se abarcan un sinnúmero de estructuras aminoácidas para los ISVDs no contempladas ni exploradas por el solicitante. Por

Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

consiguiente, resultaría especulativo esperar que el polipéptido reclamado pueda ser capaz de reconocer específicamente los antígenos OX40L, TNF- α , puesto que la especificidad al sitio de unión al antígeno depende de las secuencias de aminoácidos y de las conformaciones de cada una de las seis CDRs, así como de la estructura aminoácida de las regiones marco (FR) presentes en cada uno de los ISVD de la invención. Adicionalmente, al no tener certeza sobre la estructura aminoácida exacta de los ISVDs, no se puede asociar algún tipo de afinidad de unión de dicho polipéptido con los antígenos o epítopes diana, asimismo, estaría en entre dicho su estabilidad, la cual se relaciona directamente con sus propiedades biofísicas, que son cruciales para su desempeño como agente terapéutico.

En este punto, esta Oficina le recuerda al solicitante que según lo establecido en el Art. 30 de la Decisión 486, en las reivindicaciones independientes de producto se debe determinar sin ambigüedad hasta dónde llega el alcance de la materia reclamada y, en consecuencia, estas deben ser claras por sí mismas sin necesidad de recurrir a lo divulgado en el capítulo descriptivo. En este orden de ideas, se hace indispensable que el solicitante defina sin ambigüedad todas las características técnicas esenciales estructurales y funcionales del polipéptido reclamado en la presente invención, lo anterior con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

Por estas razones, esta Oficina reitera la falta de claridad y sustento para el objeto reclamado en el capítulo reivindicatorio modificado, y en consecuencia la objeción por Art. 30 de la Decisión 486 se mantiene.

Argumentos respecto a la suficiencia del capítulo descriptivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la suficiencia de la descripción de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“De conformidad con lo indicado anteriormente, la reivindicación 1 ha sido modificada para presentar más claramente la contribución de la invención a la técnica.*

Por consiguiente, la materia reivindicada está respaldada y suficientemente divulgada sobre la base de las enseñanzas generales, así como de las pruebas experimentales contenidas en la solicitud tal como fue presentada.

Una limitación al polipéptido ejemplificado de SEQ ID NO: 1 privaría al Solicitante de una recompensa justa por divulgar la presente invención al público, ya que permitiría a cualquier tercero trabajar la invención basándose en un polipéptido que tenga alteraciones menores en la secuencia, tal como se divulga en la solicitud (por ejemplo, en la región marco, aglutinante de albúmina sérica) que, sin embargo, no estaría cubierto por una reivindicación limitada a la secuencia específica de SEQ ID NO: 1.

Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas están suficientemente divulgadas en la solicitud como corresponde a la contribución de la invención a la técnica.

En consecuencia, la solicitud cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486”.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que, contrario a lo afirmado por el solicitante, el objeto reclamado en la nueva reivindicación independiente de producto 1 (Radicado N° NC2022/0008576 del 20 de enero de 2025), no se encuentra descrito de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva. En este sentido, se le reitera al solicitante que tal y como se reclama el polipéptido de la invención, es decir en términos de que este comprende *“(…) al menos cuatro dominios variables únicos de*

Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

inmunoglobulina (ISVD), en donde cada uno de dichos ISVD comprende tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente); y en donde: (...)”, se abarcan un indeterminado número de dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs) adicionales de cualquier estructura y dirigidos a cualquier antígeno, todos los cuales no han sido contemplados ni explorados en la solicitud.

En conexión con lo anterior, esta Oficina le aclara al solicitante que, como se demuestra en el capítulo descriptivo, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para el desarrollo de la construcción ISVD F027300252 de SEQ ID NO: 1, que demostró ser potente sobre ambas dianas OX40L y TNF- α (humanas y chino) y altos niveles de expresión, basado en estimaciones de rendimientos preliminares (Ejemplo 5). Además, demostró su capacidad para unirse simultáneamente a hOX40L, hTNF- α y HSA (Ejemplo 7).

En consecuencia, y contrario a lo afirmado por el solicitante, la descripción no define de forma suficientemente completa el objeto reclamado, que demuestre con evidencia plausible y no especulativa, que todos los polipéptidos reclamados, contemplados en la reivindicación independiente de producto se pueden predecir y llevar a cabo por la persona normalmente versada en la materia, sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

Argumentos respecto al nivel inventivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2022/0008576 del 20 de enero de 2025) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“A diferencia de D1, la materia reivindicada se basa en un concepto completamente diferente en el que ambas dianas (es decir, OX40L, TNF- α) se unen simultáneamente utilizando un único polipéptido. Además, los ISVD reivindicados se definen mediante secuencias CDR específicas que dirigen el a epítomos específicos de OX40L y TNF- α , lo que permite la unión simultánea de ambas dianas.*

Aunque cada uno de los anticuerpos anti-OX40L o anti-TNF- α en D1 puede unirse a la diana respectiva de forma independiente, los inventores de la presente solicitud han demostrado que la construcción ISVD multiespecífica se une selectiva y simultáneamente a OX40L y TNF- α (véanse los Ejemplos 5, 6).

Específicamente, las secuencias CDR reivindicadas de la construcción multiespecífica permiten la unión selectiva a OX40L/TNF- α sin unión a dianas relacionadas de las mismas familias de proteínas (véase el Ejemplo 5).

Además, la construcción multiespecífica está dirigida a epítomos en OX40L/TNF- α permitiendo la unión simultánea (véase el Ejemplo 6). Los resultados mostrados en el sensorgrama (véase la Fig. 1) demuestran que ambas dianas (OX40L + TNF- α) se unen simultáneamente por la construcción multiespecífica que tiene las secuencias CDR reivindicadas (...).”

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que, la objeción por nivel inventivo se mantiene, dado que, tal y como se encuentra definida la nueva reivindicación independiente 1 de producto, es decir, en términos de que el polipéptido comprende *“(…) al menos cuatro dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVD), en donde cada uno de dichos ISVD comprende tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente); y en donde: (...)”,* no es posible asociar los efectos técnicos de la descripción a la materia reclamada, relacionada como lo resalta el solicitante en el memorial de respuesta a la construcción ISVD F027300252 de SEQ ID

Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

NO: 1 que comprende dos ISVD de unión a OX40L; dos ISVD de unión a TNF- α ; y un ISVD de unión a la seroalbúmina humana. Considerando lo anterior, es evidente que los efectos técnicos están asociados específicamente a un polipéptido caracterizado por cinco ISVD con secuencias de aminoácidos específicas (Con sus respectivos SEQ ID No.); y no corresponden a los polipéptidos resultantes de la definición imprecisa y especulativa planteada en la nueva reivindicación independiente de producto.

Así las cosas, esta Oficina advierte, que mientras la materia reclamada no se encuentre definida en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, no será posible reconocer los efectos técnicos establecidos por el solicitante en la memoria descriptiva, y reconocer la altura inventiva de la materia reclamada.

Finalmente, esta Oficina se permite aclarar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta el nivel inventivo de la materia reclamada en la nueva reivindicación de producto 1, que comprende la combinación de las enseñanzas de la pareja documental D1 y D3 tal y como se demuestra en detalle en el numeral 6.1 del presente Oficio.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0008576		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2020/084431		03/12/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
06/12/2019				X					
Solicitante									
SANOFI, ABLYNX NV									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 25
Palabras clave utilizadas	Polypeptides, immunoglobulin single variable domains (ISVDs), TNFα, OX40L, SEQ ID NO: 1 a 8, 10, 11, 13, 14, Autoimmune or inflammatory diseases.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/395, A61P 1/00, A61P 17/06, A61P 37/00, A61P 29/00, A61P 19/02

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2017/0008047	03/02/2016	-	-	A
	NC2018/0012083	11/05/2017	-	-	A
	NC2021/0012581	27/02/2020	-	-	T
ISA/EPO	WO2011073180	23/06/2011	1 a 20, 23 a 25	(Página 62, Tabla B-1). (Páginas 202 y 203, Ejemplo 7). (Página 32, líneas 8 a 34 – Páginas 224 a 227, Reiv. 1 a 30). (Página 134, líneas 12 a 34 - Páginas 230 y 231, Reiv. 42 a 47).	Y
	WO2017081320	18/05/2017	21 y 22	(Página 6, líneas 9 a 32). (Página 21, líneas 14 a 30). (Página 34, líneas 14 a 26). (Página 39, líneas 23 a 33 – Página 40, líneas 1 a 20). (Página 44, líneas 1 a 11, 28 a 33). (Página 80, Reiv. 39 y 40 – Página 81, Reiv. 42).	Y
	Totsuka T. <i>et al.</i> , <i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol</i>	10/01/2003	1 a 20, 23 a 25	(Página G598, Col. Der. Párrs. 2 y 3 - Resultados).	Y
USPTO	US2014335101	13/11/2014	-	-	A
	US2015218281	06/08/2015	-	-	A
Patbase	US2017190769	06/07/2017	-	-	A
	US2017121399	04/05/2017	-	-	A
	US2013018175	17/01/2013	-	-	A
	US2014205604	24/07/2014	-	-	A



Oficio N° 4720 de 7 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008576

	US20120070439	22/03/2012	-	-	A
STNext	WO2011073180	23/11/2011	-	SEQ ID NO: 181	A
	WO2016139482	09/09/2016	-	SEQ ID NO: 181	A
	WO2018083248	11/05/2018	-	SEQ ID NO: 185	A
	US2010137213	03/06/2010	-	SEQ ID NO: 1	A
	WO2012007880	19/01/2012	-	SEQ ID NO: 11	A
	WO2013024059	21/02/2013	-	SEQ ID NO: 7	A
Orbit	WO2017/158436	21/09/2017	-	-	A
	US7563443	21/07/2009	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Totsuka T. <i>et al.</i> , 2003. Therapeutic effect of anti-OX40L and anti-TNF- α Mabs in a murine model of chronic colitis. <i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol</i> . 284: G595–G603. Recuperado desde: https://doi.org/10.1152/ajpgi.00450.2002 .			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.					
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: (01/04/2025)					