

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

Señor
IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “RECEPTORES DE LINFOCITOS T QUE RECONOCEN ANTÍGENOS PRAME”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/057482.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 23 de marzo de 2018.

PRIORIDADES: DE 10 2017 106 305.6 23 de marzo de 2017.

US 62/475,329 23 de marzo de 2017.

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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 2 de diciembre de 2022, bajo el número NC2019/0011688, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 34 del radicado N° NC2019/0011688 del 2 de diciembre de 2022.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener agentes antitumorales que tengan como diana moléculas altamente específicas de las células cancerosas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona receptores de células T (TCR) que reconocen antígenos expresados diferencialmente en células de melanoma (PRAME), los correspondientes constructos recombinantes de TCR, ácidos nucleicos, vectores y células hospedadoras que se unen específicamente a uno o varios epítopes de antígenos asociados a tumor (TAA) dados a conocer.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0011688 el 26 de enero de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud,



Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

se acepta el título siguiente: “RECEPTORES DE LINFOCITOS T QUE RECONOCEN ANTÍGENOS PRAME”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción, porque, reclama un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante que se une al péptido antigénico SEQ ID NO: 97 y señala que sus secuencias de aminoácidos de sus seis regiones determinantes de complementariedad de unión al antígeno pueden comprender una sustitución por un aminoácido conservativo y dicha caracterización es imprecisa e impide determinar todas las posibles opciones estructurales para la molécula. Aunado a lo anterior, la solicitud no ha explorado todas las posibles estructuras de TCR derivadas de dichas secuencias que comprendan una modificación en cualquier posición por cualquier aminoácido conservativo; En este punto es importante resaltar que estas regiones son determinantes para la unión al antígeno, por lo que cualquier modificación tiene un impacto drástico en la actividad de reconocimiento, por lo que la reivindicación contempla incluso estructuras no funcionales para la unión a la SEQ ID NO: 97. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los TCR's explorados. Esto se logra precisando las modificaciones en las CDR's mediante el aminoácido sustituyente y su posición con respecto a las secuencias de referencia de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). Lo anterior, porque se reclaman receptores de células T (TCRs) que comprenden seis regiones determinantes de complementariedad de unión al antígeno (CDR's) en donde para las CDR's del dominio alfa o gamma la CDR1 comprende la SEQ ID NO: 1 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo, la CDR2 comprende la SEQ ID NO: 2 o 196 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo y la CDR3 comprende la SEQ ID NO: 3 con más de una sustitución por un aminoácido conservativo y para las CDRs de dominio beta o delta la CDR1 comprende la SEQ ID NO: 7 con no más de un aminoácido conservativo, la CDR2 comprende la SEQ ID NO: 8 con no más de un aminoácido conservativo y la CDR3 comprende la SEQ ID NO: 9 con no más de un aminoácido conservativo.

Sin embargo, la solicitud no presenta evidencia técnica suficiente que permita establecer que cualquier TCR con una sustitución conservativa en cualquier posición de las secuencias de cada una de sus seis CDR's sea funcional para el reconocimiento del complejo antígeno SEQ ID NO: 97-MHC, ya que únicamente se suministran pruebas técnicas para receptores de células T (TCR) que comprenden seis regiones determinantes de complementariedad y corresponden a alguna de las siguientes opciones estructurales: (a) R11P3D3 (SEQ ID N.º 1-12) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 8) y su variante (Figura 30), (b) R16P1C10 (SEQ ID N.º 13-24 y 197) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 9), (c) R16P1E8 (SEQ ID N.º 25-36 y 198) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 10), (d) TCR R17P1A9 (SEQ ID N.º 37-48 y 199) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 11), (e) R17P1D7 (SEQ ID N.º 49-60 y 200) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 12), R17P1G3 (SEQ ID N.º 61-72 y 201) que está restringido al PRAME-004 presentado por

Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 13) y (f) R17P2B6 (SEQ ID N.º 73-84 y 202) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID N.º 97) (Figura 14).

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de marzo de 2017 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	Zhang, J. Y., <i>Methods in molecular biology</i>	“Identification of tumor-associated antigens as diagnostic and predictive biomarkers in cancer”	2009
D2	US20160263155	“T cell receptors directed against the preferentially expressed antigen of melanoma and uses thereof”	15 de septiembre de 2016

El documento D1¹ divulga una aproximación para la identificación de (TAAs) que comprende evaluar sueros de pacientes con cáncer y emplear extractos de cultivo de tejidos como fuentes de antígenos en ensayos de *Western Blott* e inmunofluorescencia indirecta sobre células completas (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga composiciones y métodos para inducir una respuesta inmune contra antígenos expresados preferencialmente en melanoma (PRAME) (Pág. 1, Resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante que se une específicamente al péptido antigénico denominado Antígeno Expresado Preferencialmente en el Melanoma (PRAME), de acuerdo con la SEQ ID NO: 97, que comprende un dominio variable alfa de TCR y un dominio variable beta TCR o un dominio variable gamma de TCR y un dominio variable delta de TCR, y en donde (...)*” (donde (...))” (Radicado No NC2019/0011688 del 2 de diciembre de 2022).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante que se une específicamente al péptido antigénico denominado Antígeno Expresado Preferencialmente en el Melanoma (PRAME), de acuerdo con la SEQ ID NO: 97, que comprende	Un constructo de receptor de células T que reconoce un PRAME (Pág. 1, Párr. [0021]) que comprende
un dominio variable alfa de TCR o un dominio variable gamma de TCR con una CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 1 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo, una CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 2 o 196 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo y una CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 3 con más de una sustitución por un aminoácido conservativo y	Una secuencia de aminoácidos del clon 54SLL (TRAV8-4*04) (Pág. 2, Párr. [0026] y Fig. 17A) en donde la región CDR3 del TCR se une a la SEQ ID NO: 89

¹Zhang, J. Y., Looi, K. S., & Tan, E. M. (2009). Identification of tumor-associated antigens as diagnostic and predictive biomarkers in cancer. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 520, 1–10. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-811-9_1

²<https://patents.google.com/patent/US20160263155A1/en?q=US2016263155>

Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

un dominio variable beta TCR o un dominio variable delta de TCR con una CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 7 con no más de un aminoácido conservativo, una CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 8 con no más de un aminoácido conservativo y una CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 9 con no más de un aminoácido conservativo	(Pág. 3, Párr. [0040])
--	------------------------

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga un constructo de receptor de células T que reconoce un PRAME (Pág. 1, Párr. [0021]) que comprende una secuencia de aminoácidos del clon 54SLL (TRAV8-4*04) (Pág. 2, Párr. [0026] y Fig. 17A) en donde la región CDR3 del TCR se une a la SEQ ID NO: 89 (Pág. 3, Párr. [0040]). La SEQ ID NO: 89 del documento D2 es 100% idéntica al péptido SEQ ID NO: 97 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N°1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQ_ID_NO_97          SLLQHLIGL    9
US20160263155_89      SLLQHLIGL    9
                      *****
```

Alineamiento N° 1: Entre la SEQ ID NO: 97 de la solicitud y el antígeno PRAME SEQ ID NO 89 del documento D1 (US20160263155_89).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el receptor de células T (TCR) divulgado en el documento D2, consiste en que el TCR presenta las CDR's del dominio alfa o gamma: CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 1 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo, CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 2 o 196 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo y CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 3 con más de una sustitución por un aminoácido conservativo y las CDRs de dominio beta o delta: CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 7 con no más de un aminoácido conservativo, CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 8 con no más de un aminoácido conservativo y CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 9 con no más de un aminoácido conservativo.

No se evidencia un efecto técnico asociado a todas las múltiples alternativas estructurales contempladas para los TCR's, porque no existe evidencia técnica suficiente para todo el sinnúmero de estructuras abarcado en la reivindicación, muchas de las cuales inclusive, podrían resultar no funcionales en el reconocimiento del complejo SEQ ID NO: 97-MHC, teniendo en cuenta que cualquier modificación así sea conservativa en dichas regiones conduce a una alteración estructural significativa de la molécula de unión. En consecuencia, no es posible asociar las pruebas técnicas de los TCR con estructuras específicas del capítulo descriptivo con cualquiera de las moléculas dentro del alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el constructo reconocedor de antígeno conocido en D2 con el fin de obtener un constructo alternativo?

Sin embargo, el mismo documento D2 ya describe un método para expresar una célula T que se une específicamente a un antígeno PRAME en una célula que comprende contactar una molécula de ácido nucleico que contiene un polinucleótido que codifique los CDR3 de las cadenas alfa y beta de un TCR, bajo condiciones en las cuales el ácido nucleico sea incorporado en la célula, de manera que la célula exprese el receptor de células T a partir de dicho ácido nucleico (Pág. 4, Párr. [0046]) y señala que las células T se seleccionaron con base en el reconocimiento de la SEQ ID NO: 89 que es un péptido



Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

PRAME descrito previamente y los análisis adicionales mostraron una alta reactividad de dichos clones de células T por lo que estos ácidos nucleicos codificantes de TCR fueron escogidos para obtener el producto inmunoterapéutico (Pág. 36, Párr. [0507]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, emplearía una metodología que comprenda un antígeno PRAME como el documento D2 para obtener receptores de células T como los allí divulgados, y llegaría así al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 se refiere a un plásmido o vector viral que comprende la molécula de ácido nucleico, una célula T modificada mediante transfección o transducción con dicho ácido nucleico y una composición farmacéutica que comprende la célula y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 125, Reivs. 13 a 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 y 15 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al constructo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 13 consiste en: *“Un método in vitro para detectar un péptido antigénico asociado a tumor (TAA) PRAME de acuerdo con la SEQ ID NO: 97, solo o en complejo con una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), en una muestra biológica, que comprende las etapas de: (...)”* (Radicado N° NC2019/0011688 del 2 de diciembre de 2022).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D2
Un método <i>in vitro</i> para detectar un péptido antigénico asociado a tumor (TAA) PRAME de acuerdo con la SEQ ID NO: 97, en complejo con una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), en una muestra biológica, que comprende:	Método para reconocer antígenos enlazados al complejo mayor de histocompatibilidad que comprende: (Pág. 5, Párr. [0061])
a. poner en contacto la muestra con un TCR recombinante que se une específicamente a dicho complejo péptido PRAME/MHC y comprende las CDR's del dominio alfa o gamma: CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 1 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo, CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 2 o 196 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo y CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 3 con más de una sustitución por un aminoácido conservativo y las CDRs de dominio beta o delta CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 7 con no más de un aminoácido conservativo, CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 8 con no más de un aminoácido conservativo y CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 9 con no más de un aminoácido conservativo, y	Un receptor de células T capaz de contactar el antígeno que es un antígeno PRAME e (Pág. 5, Párrs. [0061 y 0062])
b. detectar la unión entre dicho TCR recombinante y dicho complejo péptido PRAME/MHC	Identificarlo como un objetivo mediante, por ejemplo, un inmunoensayo con los constructos aquí divulgados (Pág. 5, Párrs. [0061 y 0062]) dentro de los que se señala el receptor de células T que reconoce un PRAME (Pág. 1, Párr. [0021]) que comprende una secuencia de aminoácidos del clon 54SLL (TRAV8-4*04) (Pág. 2, Párr. [0026] y Fig. 17A) en donde la región CDR3 del TCR se une a la SEQ ID NO: 89 (Pág. 3, Párr. [0040])

Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga un método para reconocer antígenos enlazados al complejo mayor de histocompatibilidad que comprende: un receptor de células T capaz de contactar el antígeno que es un antígeno PRAME e identificarlo como un objetivo mediante por ejemplo un inmunoensayo con los constructos aquí divulgados (Pág. 5, Párrs. [0061 y 0062]), dentro de los constructos referidos en D2 se encuentra un receptor de células T que reconoce un PRAME (Pág. 1, Párr. [0021]) que comprende una secuencia de aminoácidos del clon 54SLL (TRAV8-4*04) (Pág. 2, Párr. [0026] y Fig. 17A) en donde la región CDR3 del TCR se une a la SEQ ID NO: 89 (Pág. 3, Párr. [0040]). La SEQ ID NO: 89 del documento D2 es 100% idéntica al péptido SEQ ID NO: 97 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N°1.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 13 y el método divulgado en el documento D2, consiste en que los receptores de células T (TCR's) empleados en el método presentan las CDR's del dominio alfa o gamma: CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 1 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo, CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 2 o 196 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo y CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 3 con más de una sustitución por un aminoácido conservativo y, las CDRs de dominio beta o delta: CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 7 con no más de un aminoácido conservativo, CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 8 con no más de un aminoácido conservativo y CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 9 con no más de un aminoácido conservativo.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, porque no existe evidencia técnica suficiente que permita establecer que cualquier sinnúmero de estructuras de Receptores de Células T (TCR's) como el abarcado en la reivindicación conlleva a la detección exitosa del péptido SEQ ID NO: 197 unido al MHC, ya que muchos de estos TCR's podrían resultar no funcionales en el reconocimiento del complejo SEQ ID NO: 97-MHC, teniendo en cuenta que cualquier modificación así sea conservativa en las CDR's conduce a una alteración estructural significativa de la molécula de unión. En consecuencia, no es posible correlacionar la generalidad de estructuras empleadas en el método de detección con los procedimientos que implican moléculas específicas descritos en la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método de detección conocido en D2 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, el mismo documento D2 ya describe metodologías que demuestran la reactividad de células T específicas contra antígenos PRAME a partir de muestras primarias derivadas de pacientes que sufren AML, en donde, se detecta el reconocimiento específico de la célula T cuando se pone en contacto con la línea celular de melanoma (Pág. 69, Párrs. [1045-1046]) y, señala que, las células T se seleccionaron con base en el reconocimiento de la SEQ ID NO: 89 que es un péptido PRAME descrito previamente y los análisis adicionales mostraron una alta reactividad de dichos clones de células T por lo que estos ácidos nucleicos codificantes de TCR fueron escogidos para obtener el producto inmunoterapéutico (Pág. 36, Párr. [0507]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, emplearía una metodología para reconocer un antígeno PRAME como el documento D2 empleando los receptores de células T allí divulgados, y llegaría así al objeto de la reivindicación 13. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

La reivindicación 14 consiste en: “Un método *in vitro* para detectar cáncer en una muestra biológica, en donde el método comprende: (...)” (Radicado N° NC2019/0011688 del 2 de diciembre de 2022).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un método <i>in vitro</i> para detectar cáncer en una muestra biológica que comprende:	Métodos para identificar péptidos antigénicos asociados a tumor (TAA) putativos en extractos de cultivo de tejidos que comprende (Pág. 3, líneas 21 a 32)	
a. poner en contacto la muestra con un constructo reconocedor de antígeno que se une específicamente a la SEQ ID NO: 97 y comprende las CDR's del dominio alfa o gamma: CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 1 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo, CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 2 o 196 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo y CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 3 con más de una sustitución por un aminoácido conservativo y las CDRs de dominio beta o delta CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 7 con no más de un aminoácido conservativo, CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 8 con no más de un aminoácido conservativo y CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 9 con no más de un aminoácido conservativo y	Llevar a cabo un ensayo de <i>Western Blot</i> o inmunofluorescencia indirecta empleado anticuerpos del suero de pacientes con cáncer e identificar los antígenos tumorales mediante inmunodetección (Pág. 3, líneas 21 a 32)	Metodologías que demuestran la reactividad de células T específicas contra antígenos PRAME a partir de muestras primarias derivadas de pacientes que sufren AML, en donde, se detecta el reconocimiento específico de la célula T cuando se pone en contacto con la línea celular de melanoma (Pág. 69, Párrs. [1045-1046]) en donde la célula T comprende: un constructo de receptor de células T que reconoce un PRAME (Pág. 1, Párr. [0021]) que comprende Una secuencia de aminoácidos del clon 54SLL (TRAV8-4*04) (Pág. 2, Párr. [0026] y Fig. 17A) en donde la región CDR3 del TCR se une a la SEQ ID NO: 89 (Pág. 3, Párr. [0040])
b. detectar la unión entre dicho constructo reconocedor de antígeno y dicho péptido TAA,		

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 14, porque divulga métodos para identificar péptidos antigénicos asociados a tumor (TAA) putativos en extractos de cultivo de tejidos que comprenden llevar a cabo un ensayo de *Western Blot* o inmunofluorescencia indirecta empleado anticuerpos del suero de pacientes con cáncer e identificar los antígenos tumorales mediante inmunodetección (Pág. 3, líneas 21 a 32) y señala que la caracterización adicional de los sistemas de antígeno anticuerpo asociados a tumor es la base de las metodologías para la detección del cáncer que permiten el diagnostico de dicha enfermedad (Pág. 9, líneas 1 a 10).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 14 y el método divulgado en el documento D1 consiste en que, el método de la solicitud emplea receptores de células T (TCR's) que comprenden las CDR's del dominio alfa o gamma: CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 1 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo, CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 2 o 196 con no más de una sustitución por un aminoácido conservativo y CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 3 con más de una sustitución por un aminoácido conservativo y las CDRs de dominio beta o delta: CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 7 con no más de un aminoácido conservativo, CDR2 que comprende la



Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

SEQ ID NO: 8 con no más de un aminoácido conservativo y CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 9 con no más de un aminoácido conservativo.

No se evidencia un efecto técnico asociado emplear para la detección receptores de células T con cualquiera de las estructuras allí contempladas porque no existe evidencia técnica suficiente que permita establecer que cualquier sinnúmero de estructuras de Receptores de Células T (TCR's) como el abarcado en la reivindicación conlleva a la detección exitosa del péptido SEQ ID NO: 197 unido al MHC, ya que, muchos de estos TCR's, podrían resultar no funcionales en el reconocimiento del complejo SEQ ID NO: 97-MHC, teniendo en cuenta que cualquier modificación así sea conservativa en las CDR's conduce a una alteración estructural significativa de la molécula de unión. En consecuencia, no es posible correlacionar la generalidad de estructuras empleadas en el método *in vitro* de detección de cáncer con los procedimientos que implican moléculas específicas descritos en la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método *in vitro* conocido en D1 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, metodologías que demuestran la reactividad de células T específicas contra antígenos PRAME a partir de muestras primarias derivadas de pacientes que sufren AML, en donde se detecta el reconocimiento específico de la célula T cuando se pone en contacto con la línea celular de melanoma (Pág. 69, Párrs. [1045-1046]), ya habían sido divulgadas en el documento D2, que enseña un método para expresar una célula T que se une específicamente a un antígeno PRAME en una célula (Pág. 4, Párr. [0046]): Además, se menciona particularmente un constructo de receptor de células T que reconoce un PRAME (Pág. 1, Párr. [0021]) que comprende una secuencia de aminoácidos del clon 54SLL (TRAV8-4*04) (Pág. 2, Párr. [0026] y Fig. 17A) en donde la región CDR3 del TCR se une a la SEQ ID NO: 89 (Pág. 3, Párr. [0040]). La SEQ ID NO: 89 del documento D1 es 100% idéntica al péptido SEQ ID NO: 97 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N°1.

El documento D2 señala que, las células T se seleccionaron con base en el reconocimiento de la SEQ ID NO: 89 que es un péptido PRAME descrito previamente y los análisis adicionales mostraron una alta reactividad de dichos clones de células T por lo que estos ácidos nucleicos codificantes de TCR fueron escogidos para obtener el producto inmunoterapéutico (Pág. 36, Párr. [0507]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, emplearía un constructo reconocedor de un antígeno PRAME como el documento D2, en un método *in vitro* para la identificación de péptidos antígenos tumorales asociados a cáncer como el documento D1 y, llegaría así, al objeto de la reivindicación 15. Por lo cual se considera obvia.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Zhang, J. Y., <i>Methods in molecular biology</i>	14	Nivel Inventivo
D2	US20160263155	1 a 17	Nivel inventivo

Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 30

El solicitante argumenta que “(...) las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, mencionadas en el numeral 1 del presente memorial, en donde particularmente siguiendo las amables sugerencias del Despacho, y con el único fin de facilitar el trámite, se definieron las dos CDR2 faltantes en la Reivindicación 1, de acuerdo con la antigua Reivindicación 2, de manera que, tal como solicitó el Despacho, el TCR recombinante está definido estructuralmente de forma completa mediante sus seis CDRs. Por lo anterior, considero completamente superada la objeción respecto de la claridad y soporte de la Reivindicación 1.

ii) Asimismo, me permito señalar que la expresión “constructo reconocedor de antígeno recombinante” en la Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5), fue reemplazada por “TCR recombinante”, de forma tal que ahora se corresponde con la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 3, de las cuales depende, así como de la materia reclamada en las reivindicaciones que dependen de la Reivindicación 4. De manera similar, el término “de acuerdos” en la Reivindicación 27 (antigua Reivindicación 28) fue sustituido por “de acuerdo” para brindar claridad a la materia reclamada. En este sentido, considero superada cualquier objeción respecto de la claridad de dichas reivindicaciones.

iii) Adicionalmente, me permito llamar la atención sobre las modificaciones introducidas en las Reivindicaciones 13 y 30 (antiguas Reivindicaciones 14 y 31). En primer lugar, se estableció que el TCR es como se define de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 6, para el caso de la Reivindicación 13, y como se define en las Reivindicaciones 18 a 23, para el caso de la Reivindicación 30, en donde las Reivindicaciones 1 a 6 y 18 a 23, definen estructuralmente el TCR recombinante. En segundo lugar, se eliminaron las expresiones “solo o” y “a dicho péptido PRAME”, de forma tal que los métodos reclamados en dichas reivindicaciones se limitaron a la detección del péptido PRAME en complejo con la molécula de MHC. Por lo tanto, considero respetuosamente que las objeciones elevadas frente a estas reivindicaciones han sido superadas.

iv) Por consiguiente, a la luz de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (en adelante MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada. De manera similar, el Capítulo Descriptivo cumple con lo establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486, en tanto le permitiría a la persona medianamente versada en la materia reproducir la invención a partir de las divulgaciones allí contenidas y de sus conocimientos del área técnica, proporcionando el soporte suficiente para el alcance reclamado en las reivindicaciones.”

Es oportuno aclarar que contrario a lo afirmado por el solicitante, a pesar de las modificaciones efectuadas al presente capítulo reivindicatorio, aún se evidencia que la reivindicación independiente 1 no cumple con lo dispuesto en el artículo 30 de la Decisión 486, ya que no es clara al definir de manera precisa la estructura de todas las posibles variantes de TCR contempladas y no se encuentra sustentada en la descripción, porque incluye un sinnúmero de alternativas estructurales para dichas moléculas que pueden inclusive, resultar no funcionales para el reconocimiento del complejo péptido antigénico SEQ ID NO: 197 y MHC.

Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante sostiene que: “(...) teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)². (...)”

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, y en gracia de discusión, tomaré a D2 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Particularmente, D2 divulga composiciones y métodos para inducir una respuesta inmune contra el Antígeno Expresado Preferencialmente en el Melanoma (PRAME); así como métodos para tratar enfermedades hiperproliferativas mediante la inducción de una respuesta inmune contra el antígeno PRAME, en donde la respuesta inmune puede ser inducida atacando específicamente las células que expresan PRAME mediante el uso de receptores de linfocitos T dirigidos contra PRAME (véase página 1, segundo párrafo, de D2).

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano

La diferencia entre el nuevo alcance de la Reivindicación 1 y lo divulgado en D2 consiste en que el TCR recombinante reclamado se une específicamente al péptido antigénico PRAME que tiene la secuencia de SEQ ID NO:97 y comprende específicamente las CDRs 1, 2 y 3 de los dominios variables alfa/gamma y /beta delta del TCR definidos en la Reivindicación 1, en donde dichas CDRs pueden comprender una modificación en un aminoácido, que corresponde a una sustitución por un aminoácido conservativo.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

El efecto técnico atribuible a la diferencia antes mencionada corresponde a que el TCR recombinante de la Reivindicación 1 se une específicamente a TAA PRAME de acuerdo con la SEQ ID NO: 97 (SLLQHLIGL). En otras palabras, el TCR reclamado tiene baja o nula reactividad cruzada con péptidos similares, lo cual resulta en un riesgo reducido de afectar blancos no deseados en tejidos sanos (véase página 8, párrafo 3 del Capítulo Descriptivo).

Este efecto ha sido demostrado en la presente solicitud para ocho TCRs recombinantes, específicamente R11P3D3, R11P3D3_KE, R16P1C10, R16P1E8, R17P1A9, R17P107, R17P1G3 y R17P2B6. Estos TCRs fueron evaluados para determinar su especificidad de unión frente a PRAME-004 e incubados con HLA-A*02 que presentan el péptido PRAME-004, así como péptidos no relacionados. La liberación de IFN γ fue determinado posteriormente. La reactividad cruzada de los TCRs respectivos fue evaluada frente a 67 péptidos adicionales similares (de los cuales 57 eran idénticos a PRAME-004 en las posiciones 3, 5, 6 y 7) pero no relacionados en el contexto de HLA-A*02 (como se muestra en las Figuras 1 a 14, 22, 23, 26, 27 y 31 de la presente solicitud). Los datos experimentales derivados de los ensayos de liberación de IFN γ muestran que los TCRs evaluados presentaron un aumento en la liberación de IFN γ cuando fueron incubados con el péptido PRAME-004, en contraste con lo observado con otros péptidos tales como TMED9-001, CAT-001 o HDAC5-001, por mencionar algunos, los cuales arrojaron resultados similares a los obtenidos con el control negativo, esto es, el péptido NYSO01-001. Adicionalmente, la activación de linfocitos T fue evaluada en un ensayo de citotoxicidad utilizando como células diana células tumorales A-375 transducidas con PRAME-004, en comparación con células tumorales A-375 no transducidas. Las células

Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

*transducidas con los TCRs respectivos reconocieron los complejos PRAME-004-HLA presentados endógenamente, lo que resultó en un crecimiento tumoral reducido en una forma dependiente de la concentración (véase, por ejemplo, la Figura 32 de la presente solicitud). La reexpresión de los TCRs en linfocitos CD8+ humanos conduce al reconocimiento selectivo y destrucción de células tumorales que presentan HLA-A*02/PRAME-004 (véase, por ejemplo, las Figuras 24, 25, 30 y 32 de la presente solicitud).*

Estos resultados demuestran la especificidad de unión a antígeno de los TCRs R11P3D3 y R11P3D3_KE, así como una menor reactividad cruzada. Dichas propiedades se atribuyen directamente a la presencia de las secuencias de las CDR1, CDR2 y CDR3 reclamadas en la Reivindicación 1, ya que son dichas CDRs las que están involucradas en mayor medida en la unión al péptido presentado por HLA, y por lo tanto, en mediar la especificidad de unión de los TCRs reclamados.

(...)

Ahora bien, en este punto cabe resaltar que, aunque D2 divulga un TCR dirigido contra PRAME-004, en donde el clon específico de PRAME-004 no muestra reactividad frente a varias células de tejidos sanos, como células epiteliales derivadas de piel, pulmón, colón, tracto biliar, riñón e hígado, así como fibroblastos, células estromales mesenquimales y diferentes linajes de células hematopoyéticas (incluyendo células madre hematopoyéticas), dicho clon exhibe una baja reactividad contra células epiteliales tubulares renales, así como actividad intermedia contra células dendríticas maduras (como se describe en la página 150, líneas 31 a 37 y Figura 8 de D2).

Adicional a lo anterior, es importante mencionar que D2 no evalúa la interacción con péptidos similares derivados de tejidos sanos. Así las cosas, considero que la persona medianamente versada en la materia que partiera de D2 y que buscara resolver el problema técnico planteado anteriormente no encontraría guía alguna en dicho documento que le permitiera obtener las secuencias de los TCRs que debería aislar, mucho menos alguna enseñanza que condujera a los TCRs recombinantes de la Reivindicación 1 con especificidad frente a PRAME-004 y con casi nula reactividad cruzada frente a péptidos similares. En otras palabras, contrario a las conclusiones del Despacho, las enseñanzas de D2 no conducirían de manera obvia y evidente a la persona medianamente versada en la materia a los TCRs recombinantes que comprendan las secuencias de aminoácidos de las seis CDRs como se reclaman en la Reivindicación 1, ni tampoco le permitirían predecir razonable los efectos técnicos demostrados en los ejemplos del Capítulo Descriptivo.

iii) Así las cosas, y a la luz de las diferencias encontradas entre la materia reclamada y el arte previo citado, me permito llamar nuevamente la atención sobre el MAP, el cual establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, los TCRs recombinantes) tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁶. De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema”⁷ (subrayado añadido).

Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

En este caso, como se demostró anteriormente, D2 no contiene enseñanza o sugerencia alguna que hubieran guiado a la persona medianamente versada en la materia a obtener los TCRs reclamados con todas sus características técnicas esenciales (i.e. las secuencias de las seis CDRs reclamadas), ni mucho menos a predecir de forma razonable los efectos técnicos detallados en el Capítulo Descriptivo. Por todo lo anterior, considero que el nivel inventivo de la Reivindicación 1 debe ser reconocido. Asimismo, considero que el nivel inventivo de las Reivindicaciones 13 y 14 (antiguas Reivindicaciones 14 y 15) también debe ser reconocido, pues dichas reivindicaciones comprenden el TCR recombinante que depende de la Reivindicación 1, cuyo nivel inventivo quedó demostrado.

5. Así las cosas, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente."

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que a pesar de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, la objeción por nivel inventivo se mantiene para las reivindicaciones 1 a 17 dado que tal y como se encuentra definido el receptor de células T (TCR) recombinante mediante múltiples alternativas estructurales para sus seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's) y los métodos que lo comprenden (Radicado No NC2019/0011688 del 5 de diciembre de 2022), no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada relacionados con: la segregación de IFN- γ tras la incubación del TCR en conjunto con células diana HA-A*02 cargadas con el péptido PRAME-004 (SEQ ID NO: 97), la unión a dicho complejo con una concentración efectiva del 50% (CE_{50}) de 0,74 nM (Fig. 15) y con una afinidad de unión (KD) de 18 a 26 μ M (Pág. 77, Líneas 17 a 28); el reconocimiento selectivo y la destrucción de las estirpes de células tumorales que presentan el PRAME-004 asociado a moléculas HLA-A*02 (Figs. 24, 25, 30 y 32); la ausencia de respuesta hacia células primarias o derivadas de iPSC sanas (Figs. 24 y 25) (Pág. 77, Líneas 29 y 30 y Pág. 78, Líneas 1 a 3) y la baja o nula reactividad cruzada con otros 67 péptidos similares (de los cuales 57 eran idénticos a PRAME-004 en las posiciones 3, 5, 6 y 7) pero no relacionados en el contexto de las moléculas HLA-A*02 (Figs. 8, 22 y 23).

De acuerdo con lo anterior y teniendo en cuenta que las CDR's corresponden a estructuras determinantes de la unión del TCR al complejo péptido SEQ ID NO: 197-MHC, es imprescindible que las mismas no solo estén caracterizadas mediante sus secuencias exactas en las reivindicaciones, sino que correspondan a estructuras que hayan demostrado experimentalmente la actividad argumentada por el solicitante, porque, las múltiples estructuras contempladas en el alcance de las reivindicaciones 1 a 17 pueden presentar variaciones sustanciales en su interacción espacial con el complejo péptido-MHC y en consecuencia, muchas de estructuras resultarían inocuas en lo que respecta al reconocimiento y demás efectos descritos en la solicitud para las estructuras de TCR con secuencias específicas. En ese sentido, dado que ya existen alternativas estructurales de TCR's que han demostrado ser eficientes para reconocimiento de dicha SEQ ID NO: 97 como las divulgadas en el documento D2, es claro que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 17 no tiene nivel inventivo.

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.

Oficio N° **2611** de **21 de febrero de 2023**

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2019/0011688		Examen de patentabilidad							
		1°		2°		4°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2018/057482		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 23 de marzo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 23/03/2017				Prioridad X		Presentación			
Solicitante IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH									
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 34					
Palabras clave utilizadas				T CELL RECEPTOR, TCR, ANTIBODIES, PRAME, TAA,					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: A61K 39/395					
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	CO NC2018/0011972	02/11/2018	-	-	A				
	CO NC2019/0006914	27/06/2019	-	-					
	CO NC2020/0006905	04/06/2020	-	-					
ISA EPO	Santamaría, C.	2008	-	-	A				
	WO2016011210	21/01/2016	-	-					
	WO2014182197	13/11/2004	-	-					
	US2015292035	15/10/2015	-	-					
USPTO	US2016263155	15/09/2016	SEQ ID NO: 97 1 a 17	SEQ ID NO: 89 (100%) (Pág. 1, Párr. [0021]) (Pág. 2, Párr. [0026] y Fig. 17A) (Pág. 3, Párr. [0040]), (Pág. 4, Párr. [0046]) (Pág. 36, Párr. [0507]) (Pág. 125, Reivs. 13 a 18)	Y				
STN	CN 106519019	22/03/2017	-	-	A				
Google Académico	Zhang, J. Y.	2009	14	(Pág. 3, líneas 21 a 32).	Y				
Patent Lens	US20130273647	17/10/2013	SEQ ID NO: 4 y 10	SEQ ID NO: 18, 35 (93,1%, 93,9%)	A				
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Santamaría, C., Chillón, M. C., García-Sanz, R., Balanzategui, A., Sarasquete, M. E., Alcoceba, M., Ramos, F., Bernal, T., Queizán, J. A., Peñarrubia, M. J., Giraldo, P., San Miguel, J. F., & Gonzalez, M. (2008). The relevance of preferentially expressed antigen of melanoma (PRAME) as a marker of disease activity and prognosis in acute promyelocytic leukemia. Haematologica, 93(12), 1797–1805. https://doi.org/10.3324/haematol.13214							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Zhang, J. Y., Looi, K. S., & Tan, E. M. (2009). Identification of tumor-associated antigens as diagnostic and predictive biomarkers in cancer. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.), 520, 1–10. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-811-9_1							
O									
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.									
⁽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: 16/02/2023									

