

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3095 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

Señores
UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “RECEPTORES DE ANTÍGENO QUIMÉRICOS QUE COMPRENDEN DOS CADENAS CD3Z Y COMPOSICIONES DE LOS MISMOS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/035096

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 1 de junio de 2019.

PRIORIDAD: US 62/679,741 1 de junio de 2018.

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 16 de noviembre de 2023 bajo el número NC2020/0016586, 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 a las reivindicaciones y a las figuras presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar receptores de antígeno quiméricos (CAR) que no generen toxicidades como el síndrome de liberación de citocinas (CRS) y neurotoxicidades.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una plataforma de receptores inmunes sintéticos, denominados zSIR, que contienen dos cadenas CD3z, donde un fragmento vL de un anticuerpo puede unirse a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH puede unirse a la otra cadena CD3z. Cuando las dos cadenas de este tipo (por ejemplo, vL-CD3z y vH-CD3z) se coexpresan en la misma célula, los fragmentos vL y vH pueden unirse a su antígeno afín y transmitir una señal de célula T.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 16 de noviembre de 2023 bajo radicado N° NC2020/0016586.

4. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en los literales a) y d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

Oficio N° 3095 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; (...)

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 12 y 13 no es patentable, toda vez que, reclama células madre embrionarias, lo que se considera contrario a la moral.

En concordancia con lo anterior, cabe resaltar que la no existencia de una norma que prohíba o regule la explotación de una invención no es causal para considerarla moral o no. La Corte Constitucional en su Sentencia T-129 de 2015 define que la moral exigida por el derecho en el Estado constitucional "(...) corresponde a un código de conducta, aceptado, deseable e interiorizado por la sociedad, cuyo contenido está delimitado por un contexto específico y una situación concreta (...)".

Asimismo, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina señala en la interpretación prejudicial 21-IP-2000 que: "*Razones de carácter eminentemente ético impiden que el cuerpo humano y aún sus componentes mínimos, como los genes, puedan ser objeto de apropiación exclusiva con fines lucrativos e industriales.*

(...) Dentro de la prohibición de patentar materias que componen el cuerpo humano y su identidad genética, se encontrarían comprendidos, por ejemplo, el genoma o germoplasma del ser humano, los procedimientos de mutación o modificación genética, así como otras técnicas que pueden resultar contrarias a la dignidad de la persona o al orden público, tales como clonación de personas, manipulación de embriones humanos o creación en laboratorio de seres humanos individualizados." (Subrayado fuera de texto).

Por otra parte, el objeto de la reivindicación 13 tampoco es patentable de acuerdo con el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486, porque reclama una célula autóloga o alogénica, lo que hace referencia implícita a un método de tratamiento, ya que las expresiones "autóloga" y "alogénica" se refieren al origen de las células que serán administradas al paciente.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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° NC2020/0016586 el 16 de noviembre de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "RECEPTORES DE ANTÍGENO QUIMÉRICOS QUE COMPRENDEN DOS CADENAS CD3Z Y COMPOSICIONES DE LOS MISMOS".

5.2. Reivindicaciones

Oficio N° **3095** de **21 de febrero de 2024**

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

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 carece de sustento porque reclama un polinucleótido que codifica un receptor inmunitario sintético, pero no lo define mediante sus características técnicas esenciales completas, ya que no menciona la SEQ ID NO del polinucleótido o de las secuencias que codifican las cadenas CD3z, los dominios VH y VL y el enlazador. Adicionalmente, no define el antígeno al que se unen los fragmentos VL y VH y la solicitud no ha explorado cualquier dominio VH y VL que reconocen cualquier antígeno, enlazados a dos cadenas CD3z. Cabe resaltar que, únicamente los polinucleótidos de SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 y 553 codifican receptores que tienen la estructura reivindicada. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales de la invención reclamada. Se sugiere caracterizar el polinucleótido mediante su SEQ ID NO de ácido nucleico y definir el antígeno al que se dirigen los dominios VH y VL, lo anterior teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque la expresión *"el enlazador se deriva de anticuerpos"* es ambigua y no permite establecer con certeza la estructura a la que se refiere. Además, no hay evidencia en la descripción del uso de cualquier secuencia enlazadora *"derivada de anticuerpos"* y solamente se emplean las regiones IgCL o IgG1-CH1. Se sugiere definir el enlazador por su SEQ ID NO o mediante una generalización razonable de lo obtenido y probado en la descripción.

La reivindicación 1 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque la referencia *"un fragmento vH complementario del anticuerpo"*, no se menciona en la descripción y tampoco define de manera inequívoca la estructura en cuestión. Se sugiere hacer las aclaraciones respectivas.

La reivindicación 2 no es clara porque indica que *"el enlazador codifica un polipéptido que tiene la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOs: 4007-4037"*, pero dichas secuencias comprenden enlazadores que no se derivan de anticuerpos, tales como los enlazadores EAAAK, E-coil, K-coil, PG4SP, MYC, HIS, entre otros, por lo que no es coherente con la reivindicación 1, de la que depende. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 2 no es clara, ya que menciona que *"el enlazador codifica un polipéptido (...)"*, lo que carece de sentido biológico porque un enlazador es una secuencia de aminoácidos y no puede codificar un polipéptido. Se sugiere hacer los ajustes correspondientes.

Las reivindicaciones 2 y 4 no son claras y carecen de sustento porque el preámbulo reclama un polinucleótido, pero este pretende definirse por la secuencia de aminoácidos que codifica. Asimismo, se refieren a secuencias con 95% de identidad respecto a las mencionadas, pero no se evidencia en el capítulo descriptivo que se hayan explorado diferentes variantes de las secuencias señaladas que correspondan con los porcentajes de identidad reclamados. Se le recuerda al solicitante que los porcentajes de identidad no definen de manera concreta la secuencia, dado que no especifican los residuos modificados y generan un sinnúmero de opciones de secuencia que exceden lo explorado en la solicitud. Se sugiere definir las secuencias por su SEQ ID NO o identificar las

Oficio N° 3095 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

variantes mediante su posición y el aminoácido sustituyente, lo anterior, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 7 no es clara ni está sustentada en la descripción porque menciona que el polinucleótido *“es coexpresado con un ácido nucleico que codifica un módulo accesorio que aumenta, disminuye o regula la expresión o actividad de una célula que expresa zSIR y/o mejora la eficiencia de la transferencia de genes mediada por lentivirales”*, lo cual no es una característica del polinucleótido y corresponde a un resultado a alcanzar. En adición a lo anterior, señala una lista de módulos accesorios *“y cualquier combinación de los mismos”*, pero la solicitud no ha explorado el sinnúmero de combinaciones reclamadas. Se sugiere eliminar los resultados a alcanzar y definir el módulo accesorio mediante una generalización razonable de lo ensayado en la descripción.

Las reivindicaciones 9 y 10 carecen de sustento porque numeran una larga lista de antígenos que son reconocidos por los fragmentos VH y VL, así como secuencias que caracterizan dichos fragmentos. Sin embargo, no hay evidencia de la obtención de receptores CD3z (zSIR) que se unan al sinnúmero de antígenos reclamados y únicamente se describen los zSIR que comprenden dos cadenas CD3z, unidas a los fragmentos VH y VL directamente o mediante un enlazador IgCL o IgG1-CH1, caracterizados por las SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 o 553 y que reconocen los antígenos CD19 o BCMA. Se sugiere definir las regiones VH y VL y sus antígenos de unión con base en lo que se encuentra debidamente sustentado en la descripción.

La reivindicación 10 no es clara ni tiene sustento porque se refiere a secuencias de regiones VH y VL, pero no define las parejas específicas VH/VL que permiten la unión al antígeno y tal como se encuentra redactada, se generarían múltiples combinaciones que comprenderían incluso fragmentos no funcionales. Se sugiere indicar las parejas puntuales de regiones VH y VL que forman el sitio de unión al antígeno, lo anterior, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

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

5.3. 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.

Lo anterior, dado que se reclama un polinucleótido que codifica un receptor inmunitario sintético que comprende dos cadenas CD3z, donde un fragmento VL de un anticuerpo se une a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento VH complementario del anticuerpo se une a la otra cadena CD3z, directamente o a través de un enlazador que se deriva de anticuerpos. Sin embargo, la solicitud no presenta un desarrollo concreto y explícito de cualquier receptor que comprenda cualquier fragmento VH y cualquier fragmento VL que reconozcan cualquier antígeno, unidos a las cadenas CD3z mediante cualquier enlazador *“derivado de anticuerpos”*. La descripción solamente da cuenta de polinucleótidos que codifican receptores que tienen secuencias particulares (SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 o 553), que comprenden dos cadenas de CD3z enlazadas directamente o mediante los enlazadores IgCL o IgG1-CH1 a los dominios VH y VL, que reconocen específicamente los antígenos CD19 o BCMA.

Oficio N° 3095 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

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.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 01 de junio de 2018, 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
D2	WO 2017/070608	“Antibody/T-cell receptor chimeric constructs and uses thereof”	27 de abril de 2017
D4	Nolan, K. F., et al., <i>Clin Cancer Res.</i>	“Bypassing Immunization: Optimized Design of “Designer T Cells” against Carcinoembryonic Antigen (CEA)-expressing Tumors, and Lack of Suppression by Soluble CEA”	01 de diciembre de 1999

D2¹ divulga construcciones quiméricas anticuerpo-TCR que comprenden una fracción de anticuerpo que se une específicamente a un antígeno diana fusionado a un TCRM capaz de reclutar al menos un módulo de señalización asociado al TCR (Resumen).

D4² divulga la construcción de receptores quiméricos de inmunoglobulina-células T (IgTCR) con especificidad para el antígeno carcinoembrionario (CEA), con el fin de evaluar la estructura óptima de los IgTCR para el tratamiento del cáncer. Los dominios de unión a antígeno de un anticuerpo humanizado se combinaron con cadenas de señalización de los IgTCR para producir cuatro IgTCR quiméricos diferentes: fragmento Fv de cadena simple (sFv)-ζ, fragmento de unión a antígeno (Fab)-ζ, sFv-ε y Fab-ε (Pág. 3928, Resumen).

7. Examen de Patentabilidad

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.

7.1. 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 (NC2020/0016586 del 16 de noviembre de 2023) se refiere a: “*Un polinucleótido recombinante que codifica un receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprende (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

1 <https://patents.google.com/patent/WO2017070608A1/en?q=WO2017070608>

2 Nolan, K. F., Yun, C. O., Akamatsu, Y., Murphy, J. C., Leung, S. O., Beecham, E. J., & Junghans, R. P. (1999). Bypassing immunization: optimized design of “designer T cells” against carcinoembryonic antigen (CEA)-expressing tumors, and lack of suppression by soluble CEA. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 5(12), 3928–3941. Recuperado desde: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/5/12/3928/287723/Bypassing-Immunization-Optimized-Design-of>

Oficio N° 3095 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D4
Un polinucleótido recombinante que codifica un receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprende	Un polinucleótido recombinante que codifica un receptor de antígeno quimérico (abTCR) que comprende: (Pág. 79, Párr. [0210], Pág. 232, Reiv. 31)	Un receptor quimérico de inmunoglobulina-células T (IgTCR) que comprende (Pág. 3930, Col. Izq., Párr. 3, Pág. 3932, Col. Izq., Párr.2, Fig. 1)
dos cadenas CD3z	No menciona	Dos cadenas CD3z (ver Fab-ζ) (Fig. 1)
en dónde un fragmento vL de un anticuerpo está operativamente unido a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH complementario del anticuerpo está operativamente unido a la otra de las dos cadenas CD3z en donde:	Una primera cadena que comprende un primer dominio de unión a antígeno que contiene los dominios de anticuerpo VH y CH1 y un primer dominio receptor de células T (TCRD) que contiene un primer dominio transmembrana de una primera subunidad TCR, y Una segunda cadena que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que contiene los dominios de anticuerpo VL y CL y un segundo dominio receptor de células T (TCRD) que contiene un segundo dominio transmembrana de una segunda subunidad TCR (Pág. 229, Reiv. 1, Figs.1A y 1B)	Un fragmento Fab se une a cada cadena CD3z mediante una región bisagra natural de la cadena H de IgG γ1 humana (Pág. 3932, Col. Izq., Párr.2, Fig. 1)
i. los fragmentos vL y vH están directamente unidos a la cadena CD3z; o ii. los fragmentos vL y vH están operativamente unidos a las cadenas CD3z a través de un enlazador, donde el enlazador se deriva de anticuerpos.	El primer y segundo TCRD comprenden un dominio intracelular que contiene una secuencia de señalización intracelular coestimuladora y el módulo de señalización asociado a TCR puede ser CD3 zeta (Pág. 7, Párrs. [0019] – [0020])	

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un polinucleótido recombinante que codifica un receptor de antígeno quimérico (abTCR) que comprende: una primera cadena que contiene un primer dominio de unión a antígeno que incluye los dominios de anticuerpo VH y CH1 y un primer dominio receptor de células T (TCRD), que contiene un primer dominio transmembrana de una primera subunidad TCR; y una segunda cadena que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que contiene los dominios de anticuerpo VL y CL y un segundo dominio receptor de células T (TCRD), que contiene un segundo dominio transmembrana de una segunda subunidad TCR (Pág. 229, Reiv. 1, Figs.1A y 1B). D2 menciona que el primer y segundo TCRD comprenden un dominio intracelular que contiene una secuencia de señalización intracelular coestimuladora y que el módulo de señalización asociado a TCR puede ser CD3 zeta (Pág. 7, Párrs. [0019] – [0020]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico divulgado en D2, consiste en que el receptor reclamado comprende dos cadenas CD3z, donde un fragmento VL se une a una cadena CD3z y un fragmento VH se une a la otra cadena CD3z.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un fragmento VL unido a una cadena CD3z y un fragmento VH unido a la otra cadena CD3z proporcione un receptor de antígeno quimérico (CAR) con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que un CAR que presenta eficacia antitumoral *in vivo*, un perfil de



Oficio N° 3095 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

seguridad mejorado y reducción en la inducción de citocinas, ya había sido previsto en dicho documento (Ejemplo 10, Figs. 36 a 42).

Además, la solicitud no presenta pruebas relacionadas con el formato reivindicado. De hecho, se describen solamente polinucleótidos que codifican los receptores que tienen las secuencias SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 o 553, que comprenden dos cadenas de CD3z enlazadas directamente o mediante los enlazadores IgCL o IgG1-CH1 a los dominios VH y VL y que reconocen específicamente los antígenos CD19 o BCMA. No obstante, ninguno de los ensayos divulgados en los ejemplos corresponde a dichos receptores, por lo que no se puede asociar un efecto técnico a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico conocido en D2 con el fin de proporcionar otro receptor de antígeno quimérico alternativo?

Sin embargo, el incluir dos cadenas CD3z unidas a dominios de unión a antígeno en un receptor de antígeno quimérico, ya está divulgado en D4 que se refiere a un receptor quimérico de inmunoglobulina-células T (IgTCR) que comprende dos cadenas CD3z y un fragmento Fab unido a cada cadena CD3z, mediante una región bisagra natural de la cadena H de IgG γ 1 humana (ver Fab- ζ) (Pág. 3930, Col. Izq., Párr. 3, Pág. 3932, Col. Izq., Párr.2, Fig. 1). El documento menciona que la cadena CD3z (ζ) es más potente para la señalización que la cadena homóloga FcR γ y que, estudios publicados en los que se utilizaron cadenas aisladas del TCR fusionadas a dominios extracelulares irrelevantes, mostraron que ϵ era más débil que ζ con respecto tanto a la producción de IL-2 como a la proliferación de células T (Pág. 3938, Col. Izq., Párrs. 3 y 4). Asimismo, establece la utilidad de los constructos Fab-TCR como una alternativa al uso de sFv cuando dichos fragmentos son inestables o pierden la afinidad por el antígeno (Pág. 3938, Col. Izq., Párrs. 1 y 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las cadenas CD3z unidas a dominios de unión a antígeno del D4 en el receptor de antígeno quimérico de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que el receptor comprende una señal coestimuladora derivada de CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, ICOS, el antígeno 1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C o B7-H3 (Pág. 31, Párr. [0140]). También divulga una célula efectora que expresa el polinucleótido y puede ser una célula T o NK (Pág. 232, Reivs. 34 y 35, Pág. 233, Reiv. 43), un vector que comprende el polinucleótido, donde el vector es un lentivirus (Pág. 74, Párrs. [0193] – [0197]) y una composición que comprende el polinucleótido, el abTCR o la célula efectora y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 234, Reiv. 56).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al polinucleótido que codifica un receptor de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Oficio N° 3095 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO 2017/070608	1 a 11	Nivel inventivo
D4	Nolan, K. F., et al., Clin Cancer Res.	1 a 11	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

En relación con las objeciones a las reivindicaciones, el solicitante menciona que:

“(…) la solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio con los siguientes cambios:

- Se ha reducido el número de reivindicaciones independientes, que ahora se limita a cuatro.*
- Se limita el polinucleótido reclamado a aquellos que codifican un receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR). El soporte de este cambio se encuentra en la descripción (Página 2, líneas 8-10). Así mismo, se adiciona la SEQ ID No del respectivo polipéptido y del enlazador, de forma que dicho receptor se caracteriza de forma adecuada.*
- Se eliminan las referencias a las tablas de la descripción.*
- Se elimina el término “al menos” y las expresiones “dominios de unión al antígeno TCR no naturales”, “codifica parcial o totalmente al menos una cadena”, “una cadena constante del receptor de células T (TCR) parcial”.*
- Se corrigen los errores de redacción, tipográficos y de traducción en las expresiones: “proliferación de la linfocito”, “un polinucleótido un enlazador”, “consitmulador”, “un módulo de acceso” y “celda”.*
- Se aumenta el porcentaje de identidad a 95% respecto a la secuencia del polinucleótido de referencia en las reivindicaciones.*
- Se elimina la referencia a la secuencia SEQ ID NO: 4117.*
- Se eliminan errores de dependencia y redacción relacionadas con reivindicaciones del polipéptido y/o receptor.”*

Pese a las modificaciones presentadas, persisten objeciones por falta de claridad y sustento, puesto que la reivindicación independiente no define todas las características técnicas esenciales de la materia reclamada, ya que no identifica el polinucleótido por su SEQ ID NO ni menciona las SEQ ID NO que codifican cada componente del receptor. Tampoco define el antígeno al que se unen los fragmentos VH y VL del receptor, por lo que la reivindicación incluiría un sinnúmero de estructuras que exceden lo desarrollado en la descripción. Además, las reivindicaciones dependientes presentan objeciones por falta de claridad y sustento, relacionadas con porcentajes de identidad, inconsistencias en las dependencias, términos ambiguos y resultados a alcanzar, entre otros, según se menciona en el numeral 5.2 de este Oficio.

Respecto a las objeciones por falta de suficiencia de la descripción, el solicitante argumenta que: *“En respuesta a esta observación, la solicitante considera que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado se encuentra adecuadamente limitado y soportado en la descripción.”*

En respuesta a lo anterior, esta Oficina reitera la objeción por falta de suficiencia de la descripción, toda vez que, se reclama un polinucleótido que codifica un receptor inmunitario sintético que comprende dos cadenas CD3z, donde un fragmento VL de un anticuerpo se une a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento VH complementario del anticuerpo se une a la otra cadena CD3z, directamente o a través de un enlazador que se deriva de anticuerpos. Sin embargo, la solicitud no presenta un desarrollo concreto

Oficio N° 3095 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

y explícito de cualquier receptor que comprenda cualquier fragmento VH y cualquier fragmento VL que reconozcan cualquier antígeno, unidos a las cadenas CD3z mediante cualquier enlazador “derivado de anticuerpos”. La descripción solamente da cuenta de polinucleótidos que codifican receptores que tienen secuencias particulares (SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 o 553), que comprenden dos cadenas de CD3z enlazadas directamente o mediante los enlazadores IgCL o IgG1-CH1 a los dominios VH y VL, que reconocen específicamente los antígenos CD19 o BCMA.

Frente a las objeciones por falta de novedad y nivel inventivo, el solicitante sostiene que:

“(…) tras el cambio realizados [sic] del capítulo reivindicatorio, la presente invención es novedosa frente a los documentos D1 y D2 ya que ninguno de los documentos describe un receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprende dos cadenas CD3z, en donde un fragmento vL de un anticuerpo está operativamente unido a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH complementario del anticuerpo está operativamente unido a la otra de las dos cadenas CD3z.

(…) Específicamente, D1 enseña un receptor inmune sintético (SIR) que comprende una cadena constante TCRA humana en fusión con el dominio extracelular, el dominio transmembrana y el dominio citosólico de una primera cadena zeta CD3 humana y una cadena constante TCRB humana en fusión con el dominio extracelular, el dominio transmembrana y el dominio citosólico de la segunda cadena zeta CD3 humana, mientras que la nueva reivindicación 1 describe un zSIR que carece de las cadenas constantes TCRA o TCRB. Adicionalmente, la fecha de publicación de D1 (07 de junio de 2018) es posterior a la fecha de prioridad de la presente invención (01 de junio de 2018), aunque entendemos que por ser una solicitud colombiana se tiene en cuenta que ‘la fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando’, pero la realidad es que la solicitante no habría tenido acceso a este documento hasta que se publicó el 07 de junio de 2018.

(…) En el caso de D2, este documento enseña un Ab-TCR en el que los fragmentos vL y vH de un anticuerpo están unidos a las regiones de cadena constante truncada TCRA/TCRβ o TCRγ/TCRδ. La construcción Ab-TCR de D2 es estructural y funcionalmente distinta del zSIR de la presente invención y carece de cualquier cadena CD3z. El Ab-TCR de D2 es un heterodímero que comprende TCRA/TCRβ o TCRγ/TCRδ dominios transmembrana. Así, los dos dominios transmembrana de un Ab-TCR derivan de proteínas diferentes y son estructural y funcionalmente distintos. Es decir que D2 no proporciona un constructo en el que los fragmentos vL y vH de un anticuerpo estén unidos a dos cadenas CD3z. Por el contrario, el zSIR de la presente invención es un homodímero de dos cadenas CD3z, es decir, ambos dominios transmembrana de un zSIR derivan de CD3z.

(…) Además, el Ab-TCR divulgado en D2 carece de un dominio de activación que contenga ITAM y depende del reclutamiento de proteínas adaptadoras (por ejemplo, CD3ε, CD3γ, CD3δ and CD3ζ) [sic] para su actividad de señalización. En cambio, el zSIR de la presente invención comprende dos cadenas CD3ζ (o CD3z), cada una de las cuales contiene 3 motivos ITAM. Se ha demostrado que los dominios coestimuladores son esenciales para la supervivencia, proliferación y persistencia de las células CAR-T. Finalmente, el Ab-TCR de D2 carece de un dominio coestimulador, mientras que, algunas modalidades de la presente

Oficio N° 3095 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

invención, pueden comprender incorporarse un dominio coestimulador en una o ambas cadenas de un zSIR.”

Al respecto, le asiste razón al solicitante al indicar que los documentos D1 y D2 no divulgan la materia tal como se reclama en la modificación presentada el 16 de noviembre de 2023, bajo el radicado N° NC2020/0016586. Específicamente, el documento D1 divulga un receptor que comprende dos cadenas CD3z, pero estas se encuentran unidas a las regiones VH y VL mediante las cadenas TCR α y TCR β , mientras que en el receptor reclamado actualmente, la unión entre las cadenas CD3z y las regiones VH y VL se hace de forma directa o a través de enlazadores derivados de anticuerpos. Respecto al documento D2, este no se refiere a la presencia de dos cadenas CD3z en el receptor, por lo que tampoco afecta la novedad de la materia reclamada.

El solicitante continúa argumentado que:

“(…) Precisamente, las enseñanzas contenidas en D2 y D3 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones de la presente solicitud por cuanto los documentos D2 y D3, a pesar de que se refieren a invenciones relacionadas con la presente invención, no proporcionan una solución al problema que se pretende resolver con el polinucleótido recombinante de la presente solicitud, considerando que, después de las modificaciones presentadas como respuesta al presente Oficio, a partir ninguno [sic] de los documentos del estado de la técnica se puede llegar a la invención definida en la presente solicitud.

(…) La solicitante señala que los zSIR de la presente invención tiene [sic] una ventaja comercial sobre Ab-TCR de D2 ya que se sabe que las células T causan la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y, por tanto, no pueden utilizarse para la terapia CAR-T alogénica a menos que se eliminen sus cadenas TCR. De hecho, está aumentando el interés comercial en el uso de células distintas de las células T para la terapia celular. Por ejemplo, existe un interés creciente en el uso de células NK y macrófagos que expresan receptores de antígenos quiméricos (CAR) para la terapia celular. Sin embargo, el Ab-TCR de D2 depende de las cadenas CD3 ϵ , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ζ para su expresión. Como tal, el Ab-TCR sólo puede expresarse en células (por ejemplo, células T) que expresen las cadenas CD3 ϵ , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ζ de forma endógena o que estén diseñadas para expresar las cadenas CD3 ϵ , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ζ . Así, los Ab-TCR muestran una expresión o actividad limitada o nula en células, como las células NK o los monocitos/macrófagos, que carecen de la expresión de las cadenas CD3 ϵ , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ζ . Como tal, el diseño Ab-TCR no es adecuado para la generación de NK-CAR o CAR de macrófagos. Por el contrario, el zSIR de la presente invención no requiere la presencia de las cadenas CD3 ϵ , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ζ para su expresión y puede expresarse y mostrar actividad funcional en cualquier tipo celular, incluyendo células NK o monocitos/macrófagos. Esto se demostró en la sección [00904] de la solicitud de patente PCT/US2022/017177 en la que un constructo zSIR (CD8SP-hCD19-EUK-5-13-vL-IgCL-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-Spe-SP-Bst-hCD19-EUK-5-13-vH-IgG1-CH1-KPN-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-Xba-PAC (SEQ ID (ADN): 2277y SEQ ID NO (PRT): 4671) se expresó en líneas celulares NK92MI, una línea celular derivada de células NK. Este constructo mostró una expresión muy alta, actividad citotóxica y activación de NF- κ B como se describe a continuación en las siguientes secciones del PCT/US2022/017177:

(…)

Se observaron resultados esencialmente similares con dos constructos zSIR adicionales CD8SP-humROO5-1-vL-xho-IgCL-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-

Oficio N° 3095 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

SP-hu-mROO5-1-vH-Mlu-IgG1-CH1-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC (SEQ ID NO (ADN): 2289 y SEQ ID NO(PRT): 4683) y CD8-hCD19-EUK5-13-vL-IgCL-Xho-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-Spe-SP-Bst-hCD19-EUK5-13-vH-IgG1-CH1-Mlu-CD3zECDTMCPopt2-F-F2A-PAC (SEQ ID NO(ADN): 2291 y SEQ ID NO(PRT): 4685). Como se muestra en la Tabla 58 del documento PCT/US2022/017177, estas dos construcciones mostraron una citotoxicidad significativa contra las células RAJI y NALM6 que expresaban CD19, mientras que las líneas celulares negativas para CD19 (por ejemplo, RAJI-CD19-KO, THP1 y U937) fueron relativamente menos afectadas.

(...) Finalmente, D3 describe un receptor de antígeno quimérico en el que un fragmento variable de cadena única (scFv) está unido a un dominio transmembrana y citosólico CD3z, es decir que D3 no describe un receptor en el que el fragmento vL de un anticuerpo está unido a una cadena CD3z y un fragmento vH complementario de ese anticuerpo está unido a una segunda cadena CD3z como si lo hace la presente invención, Además, el zSIR de la nueva reivindicación 1 comprende dos cadenas de polinucleótidos mientras que el CAR de D3 comprende una única cadena de polinucleótidos.

(...) Adicionalmente, el zSIR de la nueva reivindicación 1 no comprende un scFv, ya que se sabe que el fragmento scFv de las construcciones CAR conduce a la autoagregación y a la señalización tónica, lo que da lugar al agotamiento temprano de las células T. Es decir que los zSIR de la presente invención ofrecen una ventaja comercial sobre los CAR de D3 ya que son menos propensos a la señalización tónica y al agotamiento temprano de las células T.

(...) Teniendo en cuenta lo anterior, las nuevas reivindicaciones 1 a 13 son novedosas y tienen nivel inventivo frente a las invenciones reclamadas en los documentos D1, D2 y D3."

Con relación a las supuestas ventajas comerciales del receptor zSIR reclamado frente al receptor divulgado en D2, se aclara que no está probada en la presente solicitud la expresión del zSIR en células diferentes a linfocitos T, puesto que en todos los ejemplos que se presentan se tradujeron células T con los receptores y no hay evidencia de su expresión en otros tipos de células, como natural killer o macrófagos. Por lo que, tal ventaja resulta especulativa respecto a las pruebas técnicas presentadas en la descripción de la solicitud.

En adición a lo anterior, el solicitante presenta ensayos de citotoxicidad de células NK92MI que expresan un receptor que tiene una estructura como la reclamada, divulgadas en una solicitud de patente posterior (PCT/US2022/017177). En primer lugar, se aclara que dicha materia no se había descrito en la solicitud bajo estudio, por lo que no se puede considerar tales resultados como evidencia de un efecto técnico asociado a la materia reclamada en esta solicitud. En segundo lugar, aunque el receptor al que se refiere el solicitante presente una ventaja técnica respecto a otros receptores, únicamente podría reconocerse el efecto técnico de esa estructura en particular y no de cualquier tipo de receptor que tenga dos cadenas CD3z unidas a regiones VH y VL, es decir, que no es posible asociar un efecto técnico a la generalidad del formato de receptor que se reivindica.

Asimismo, el documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la materia reclamada, ya divulga receptores ab-TCR que presentan eficacia antitumoral *in vivo*, un perfil de seguridad mejorado y reducción en la inducción de citocinas (Ejemplo 10, Figs. 36 a 42). Además, menciona que el receptor puede comprender un módulo de

Oficio N° 3095 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

señalización asociado a TCR de CD3 zeta. De manera que, el receptor de la solicitud corresponde a una alternativa a lo descrito en D2.

Respecto al documento D3, se aclara que no fue tenido en cuenta en el presente examen de patentabilidad y se realizó una nueva búsqueda, encontrando que el documento D4 afecta el nivel inventivo de la solicitud. Específicamente, dicha anterioridad se refiere a un receptor quimérico de inmunoglobulina-células T (IgTCR) que comprende dos cadenas CD3z y un fragmento Fab unido a cada cadena CD3z, mediante una región bisagra natural de la cadena H de IgG γ 1 humana (ver Fab- ζ , Fig. 1). El documento menciona que la cadena CD3z (ζ) es más potente para la señalización que la cadena homóloga FcR γ y que, estudios publicados en los que se utilizaron cadenas aisladas del TCR fusionadas a dominios extracelulares irrelevantes, mostraron que ϵ era más débil que ζ con respecto tanto a la producción de IL-2 como a la proliferación de células T. Asimismo, establece la utilidad de los constructos Fab-TCR como una alternativa al uso de sFv cuando dichos fragmentos son inestables o pierden la afinidad por el antígeno.

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia se vería motivada a incluir cadenas CD3z unidas a regiones variables VH y VL como lo sugiere D4, en el receptor de antígeno divulgado en D2, para así llegar de manera evidente a la materia reclamada, por lo que carece de 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.

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° 3095 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0016586		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/035096		1 de junio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
01/06/2018				X					
Solicitante									
UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	12 y 13	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 11					
Palabras clave utilizadas				CAR, chimeric antigen receptor, SIR, synthetic immune receptor, zSIR, CD3 zeta, CD3z, double chain, dual chain, dimer, homodimer, heterodimer, TCR, T cell receptor, fusion protein, abTCR, cTCR, CD247 fusion protein, CD247 chimeric protein, VH, VL, Fab					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C12N 15/10, C07K 16/28, A61K 35/17					
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 EPO	CO NC2019/0007092 WO 2018/102795	02/12/2016 07/06/2018	-	-			A		
ISA (USPTO) EPO PatBase	WO 2017/070608	27/04/2017	1 a 11	Pág. 7, Párrs. [0019] – [0020], Pág. 31, Párr. [0140], Pág. 74, Párrs. [0193] – [0197], Pág. 79, Párr. [0210], Ejemplo 10, Pág. 232, Reiv. 31, Pág. 229, Reiv. 1, Pág. 232, Reivs. 31, 34 y 35, Pág. 233, Reiv. 43, Pág. 234, Reiv. 56, Figs. 1A y 1B, 36 a 42 SEQ ID NO: 48			Y		
ISA (USPTO) STN	US 2017/0183418	29/06/2017	-	-			A		
EPO	Walseng, E., <i>et al.</i>	06/09/2017	-	-			A		
NCBI	Bridgeman, J. S., <i>et al.</i>	15/06/2010	-	-			A		
	Bridgeman, J. S., <i>et al.</i>	02/2014	-	-			A		
	Uherek, C., <i>et al.</i>	08/2001	-	-			A		
	Nolan, K. F., <i>et al.</i>	01/12/1999	1 a 11	Pág. 3930, Col. Izq., Párr. 3, Pág. 3932, Col. Izq., Párr.2, Fig. 1, Pág. 3938, Col. Izq., Párrs. 1 a 4			Y		
	Faitschuk, E., <i>et al.</i>	14/06/2016	-	-			A		
PatBase	WO 2018/013993	18/01/2018	-	-			A		
	WO 2016/134284	26/08/2016	-	-			A		
	WO 2017/068361	27/04/2017	-	-			A		
	WO 2018/026953	08/02/2018	-	-			A		



Oficio N° 3095 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

	WO 2016/187349	24/11/2016	-	-	A
	WO 2017/068360	27/04/2017	-	-	A
	WO 2017/190096	02/11/2017	-	-	A
	WO 2013/063419	02/05/2013	-	-	A
	WO 2015/075468	28/05/2015	-	-	A
	WO 2016/130598	18/08/2016	-	-	A
	WO 2017/172981	05/10/2017	-	-	A
	WO 2017/059900	13/04/2017	-	-	A
	WO 2017/192536	09/11/2017	-	-	A
	WO 2017/062628	13/04/2017	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)	Walseng, E., Köksal, H., Sektioglu, I. M., Fåne, A., Skorstad, G., Kvalheim, G., Gaudernack, G., Inderberg, E. M., & Wälchli, S. (2017). A TCR-based Chimeric Antigen Receptor. <i>Scientific reports</i> , 7(1), 10713. https://doi.org/10.1038/s41598-017-11126-y				
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	Bridgeman, J. S., Hawkins, R. E., Bagley, S., Blaylock, M., Holland, M., & Gilham, D. E. (2010). The optimal antigen response of chimeric antigen receptors harboring the CD3zeta transmembrane domain is dependent upon incorporation of the receptor into the endogenous TCR/CD3 complex. <i>Journal of immunology</i> , 184(12), 6938–6949. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901766				
O	Bridgeman, J. S., Ladell, K., Sheard, V. E., Miners, K., Hawkins, R. E., Price, D. A., & Gilham, D. E. (2014). CD3ζ-based chimeric antigen receptors mediate T cell activation via cis- and trans-signalling mechanisms: implications for optimization of receptor structure for adoptive cell therapy. <i>Clinical and experimental immunology</i> , 175(2), 258–267. https://doi.org/10.1111/cei.12216				
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Uherek, C., Groner, B., & Wels, W. (2001). Chimeric antigen receptors for the retargeting of cytotoxic effector cells. <i>Journal of hematology & stem cell research</i> , 10(4), 523–534. https://doi.org/10.1089/15258160152509136				
	Nolan, K. F., Yun, C. O., Akamatsu, Y., Murphy, J. C., Leung, S. O., Beecham, E. J., & Junghans, R. P. (1999). Bypassing immunization: optimized design of "designer T cells" against carcinoembryonic antigen (CEA)-expressing tumors, and lack of suppression by soluble CEA. <i>Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research</i> , 5(12), 3928–3941.				
	Faitschuk, E., Nagy, V., Hombach, A. A., & Abken, H. (2016). A dual chain chimeric antigen receptor (CAR) in the native antibody format for targeting immune cells towards cancer cells without the need of an scFv. <i>Gene therapy</i> , 23(10), 718–726. https://doi.org/10.1038/gt.2016.48				
(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: (16/02/2024)					

