

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-105077- -1	FECHA: 2015-05-16 23:22:33
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 14-105077- -1
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 430
 Oficio: 5304
 Folios: 9

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional					
Fecha de Presentación Internacional					

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No.14-105077-00000-0000	15/Mayo/2014
Reivindicaciones:	Radicado No.14-105077-00000-0000	15/Mayo/2014
Secuencias:	Radicado No.14-105077-00000-0000	15/Mayo/2014
Dibujos:	Radicado No.14-105077-00000-0000	15/Mayo/2014
Oposición:	Memoria Parental Radicado No. 09-007328-00008-0000	Lafrancol 11/Octubre/2010
Respuesta de las solicitantes:	Radicado No. 09-007328-00010-0000	24/Junio/2011
Prioridades:	EP 06014730.3 EP 06020765.1 US 60/943,289 US 60/943,499	14/Julio/2006 02/Octubre/2006 11/Junio/2007 12/Junio/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Presentación de solicitud Fraccionaria (Art 36 D 486)

Se acepta para examen la solicitud fraccionaria presentada e identificada como 14-105077, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial 09-007328.

Sin embargo, se aclara que la solicitud fraccionaria no está bien presentada, porque reivindica anticuerpos que o bien es materia protegida en la solicitud parental o es materia reclamada en la divisional parental 13-291212, existiendo superposición de materia, según se observa en las tablas siguientes:

Tabla 1: Comparación entre capítulo reivindicatorio concedido para solicitud inicial 09-007328-00014-0000 y capítulo de la presente solicitud divisional.

Solicitud parental 09-007328-00014-0000	Solicitud divisional 14-105077-00000-0000
Rv.1. Un anticuerpo quimérico o un fragmento del mismo, o un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo, en el que dicho anticuerpo se une a β-amiloide y que comprende: (i) Una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 96% idéntica a la secuencia 15 o 16 y comprende regiones CDRs, de las secuencias SEC ID No.: 1-3; y (ii) Una región variable de cadena liviana (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 96% idéntica a la secuencia 12 o 13 y comprende regiones CDRs, de las secuencias SEC ID No.: 4-6.	Rv.9. Un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende (i) regiones variables de cadena pesada HCVR CDR1, teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 1, HCVR CDR2 teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 2; y HCVR CDR3 teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 3; y/o (ii) regiones variables de cadena liviana que comprenden LCVR CDR1 teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 4; LCVR CDR2 teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 5; y LCVR CDR3 teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 6.
	Rv.20. Un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo, que comprende una Región Variable de Cadena Liviana (LCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 12 y/o la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 13. Rv.21. Un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo, que comprende: (i) una Región Variable de Cadena Liviana (LCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 12 y una región constante de cadena liviana que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 14 o (ii) una Región Variable de Cadena Liviana (LCVR) completa que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 13 y una región constante de cadena liviana que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 14. Rv.22. Un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo, que comprende una Región Variable de Cadena Pesada (HCVR) completa que incluye las secuencias señal que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 16. Rv.23. Un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo, que comprende (i) una Región Variable de Cadena Pesada (HCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 15 y una región constante de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 17 o (ii) una Región Variable de Cadena Pesada

	(HCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 16 y una región constante de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 17.
--	---

Tabla 1: Comparación entre capítulo reivindicatorio solicitud divisional parental 13-291212-00004-0000 y capítulo de la presente solicitud divisional.

Solicitud divisional parental 13-291212-00004-0000	Solicitud divisional 14-105077-00000-0000
Rv.1. Un anticuerpo quimérico o un fragmento del mismo, o un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo, en el que dicho anticuerpo se une a β -amiloide y que comprende: (i) Una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 96% idéntica a la secuencia 15 o 16 y comprende regiones CDRs, de las secuencias SEC ID No.: 1-3; y (ii) Una región variable de cadena liviana (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 96% idéntica a la secuencia 12 o 13 y comprende una CDR1 de SEQ ID NO: 4, CDR3 de SEQ ID NO: 6 y CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos RVSNRFS o KVSSRFS.	Rv.15. Un anticuerpo quimérico o un fragmento del mismo, o un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo, de acuerdo con la reivindicación 14, en donde en la secuencia de aminoácidos de CDR2 de la región variable de cadena liviana (LCVR) de la SEC ID No.; se reemplaza la Lys en la posición Kabat 50 con Arg, Gln o Glu, y / o se reemplaza la Asn en la posición Kabat 53 con Ala, Val, Leu, Ser e Ile.

Se recuerda a las solicitantes que es contrario a los principios que rigen las actuaciones administrativas efectuar varios trámites sobre la misma materia de protección. El documento PCT/GL/ISPE/1, a partir del Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT), en cuanto a solicitudes simultáneamente en tramitación, incluidas las presentadas en la misma fecha, menciona que *“...existe el principio aceptado de que no se concederán dos patentes al mismo solicitante para una invención. Se puede permitir que un solicitante proceda a presentar dos solicitudes internacionales que tengan la misma descripción, siempre que las reivindicaciones sean claramente distintas en cuanto a su ámbito, y se dirijan a un objeto diferente...”* (Pág. 117, párr. 11.10, Regla 64.3).

Por lo anterior se requiere a las solicitantes mantener en la presente solicitud fraccionaria tan sólo anticuerpos que sean diferentes de los contenidos en las solicitudes parentales.

4. 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, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que 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. En el presente caso se estudiará el capítulo reivindicatorio completo (Rad. No.14-105077-00000-0000).

Título de la solicitud: “Anticuerpo humanizado contra beta amiloide”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un anticuerpo que se une a la proteína beta amiloide.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo quimérico o humanizado que reconoce y se une a la proteína beta amiloide.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la clasificación internacional de patentes (CIP): C07K 16/00, 16/18.

5. No es una invención (Art 15 D 486 literales (a) – (f))

El objeto de las reivindicaciones 1 a 6 no se considera una invención, de acuerdo con el Art citado. Dichas reivindicaciones reclaman un epítotope de la proteína beta-amiloide, el cual corresponde a secuencias tal como se encuentran en la naturaleza.

Por ejemplo, la reivindicación 1 reclama las secuencias HQKLV, las cuales corresponden a una región en el extremo N-terminal de la proteína beta-amiloide¹:

```
1 mlpglal1111 aawtaralev ptdgnaglla epqiamfcgr lnmhmnvqng kwdsdpsgk
61 tcidtkegil qycqevypel qitnvveanq pvtiqnwckr grkqckthph fvipyrclvg
121 efvsdallvp dkckflhqr mdvcethlhw htvaketcse kstnlhdygm llpcgidkfr
181 gvefvccpla eesdnvdsad aeedsdvwv ggadtdyadg sedkvvevae eeveaeveee
241 eadddededd gdeveeeaae pyeeaterit siattdtttt esveevvrev cseqaetgpc
301 ramisrwyfd vtegkcapff yggcggnrnn fdteeycmav cgsamsqsl1 kttqeplard
361 pvklpttaas tpdavdkyle tpgdenegah fqkakerlea khrermsqvm reweeaerqa
421 knlpkadkka viqhfqekve sleqeaaner qqlvethmar veamlndrrr lalenyital
481 qavpprprhv fnmlkkyvra eqkdrqhtlk hfehvrmdvp kkaaqrsvq mthlrviyer
541 mnqslsllyn vpavaeeiqd evdellqkeq nysddvlanm iseprisyn dalmpsltet
601 kttvellpvn gefslddlqp whsfgadsvp antenevepv darpaadrgl ttrpgsgltn
661 ikteeisevk mdaefrhdsg yevvhqklvf faedvgsnkg aiiglmvggv viatvivitl
721 vmlkkkqyts ihhgvvveda avtpeerhls kmqqngyenp tykffeqmqn
```

6. De la solicitud de patente

Titulo

El título de una solicitud fraccionaria debe diferenciarse del título de la solicitud parental.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio carece de claridad y concisión por cuanto:

En la reivindicación 1 no se reclama alguna característica técnica esencial del anticuerpo, puesto que la definición está hecha a partir del epítotope al cual se une el anticuerpo. Se recuerda a la solicitante que un anticuerpo no debe reclamarse a partir del epítotope al cual se une puesto que esto corresponde a un resultado a alcanzar y no a una característica técnica del objeto reclamado. Además, reclamar un epítotope, por tratarse de una secuencia tal como se encuentra en la naturaleza, se considera en contra de lo estipulado en el Art. 15 D486. En su lugar, el anticuerpo se debe caracterizar por las secuencias de las cadenas variables ligera y pesada o por las secuencias de sus seis CDRs, etiquetadas con el número de identificación SEQ ID NO. Ídem para las reivindicaciones 2 – 6.

La reivindicación 7 caracteriza al anticuerpo por “..al menos una Región Complementaria Determinante (CDR)...”. La reivindicación 8 caracteriza al anticuerpo por “..al menos dos CDRs...”. La reivindicación 10 caracteriza un anticuerpo por “comprende regiones variables con al menos tres CDRs...”. La reivindicación 11 caracteriza un anticuerpo por “comprende regiones variables con al menos cuatro CDRs...”. La reivindicación 12 caracteriza un anticuerpo por “comprende regiones variables con al menos cinco CDRs”. La reivindicación 14 caracteriza al anticuerpo por “..comprende una región CDR de cadena liviana y de cadena pesada...” Se recuerda a la solicitante que un anticuerpo debe reclamarse por sus

1 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_000475.1

seis (6) CDRs, tres correspondientes a la cadena variable pesada y tres a la cadena variable ligera y no por uno o hasta cinco CDRs.

La reivindicación 9 no es válida puesto que reclama materia concedida (ver numeral 3 del presente oficio).

La reivindicación 13 es redundante puesto que reclama la misma materia que la reivindicación 9.

La reivindicación 15 no es válida puesto que reclama materia concedida (ver numeral 3 del presente oficio).

La reivindicación 17 no es clara pues no se revelan las posiciones ni los aminoácidos sustituidos en la secuencia de las regiones marco.

La reivindicación 24 no es clara porque comprende un anticuerpo caracterizado por una región variable donde no se ha indicado a cuál región variable del anticuerpo completo corresponde. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

La reivindicación 25 no es clara puesto que pretende caracterizar una célula en términos del anticuerpo que expresa, lo cual es un resultado a alcanzar y no es una característica técnica. La forma correcta de caracterizar una célula es a partir del tipo de célula y del vector que contiene.

Las reivindicaciones de procedimiento deben referirse a unas actividades organizadas en una serie de pasos de manera determinada. El método de producción del anticuerpo de la reivindicación 26 corresponde a un resultado a alcanzar, ya que se busca producir un anticuerpo, sin indicar las condiciones específicas en que debiera realizarse el cultivo de la célula, ni las características del medio que le permitieran a la célula producir la proteína de interés.

7. Análisis de la Oposición presentada por Lafrancol a la solicitud parental No. 09-007328

La sociedad opositora argumenta que esta solicitud pretende obtener patente para el uso de los anticuerpos para el tratamiento de la amiloidosis, lo cual no es patentable a la luz de los artículos 14 y 20 de la D486, porque los usos y los métodos de tratamiento no son patentables. Además, señala que los anticuerpos carecen de nivel inventivo frente a la divulgación de los siguientes documentos:

1. Epytope and isotype specificities of antibodies to B-Amyloid peptide for protection against Alzheimer's disease-like neuropathology.
2. Single chain variable fragments against beta-amyloid (Abeta) can inhibit abeta aggregation and prevent abeta-induced neurotoxicity.
3. Monoclonal antibodies inhibit in vitro fibrillar aggregation of the Alzheimer Beta-amyloid peptide.
4. WO/2006/055178
5. WO/2002/096937
6. WO/2003/070780
7. WO/2001/062801
8. WO/2001/072880
9. WO/2006/066171

En respuesta a la oposición presentada, la solicitante argumenta que los documentos citados

no tienen similitud alguna con el anticuerpo reclamado en la reivindicación 1 y que los documentos WO/2001/072880 y WO/2006/066171, relacionados con la actividad del anticuerpo de acuerdo con el epítope al cual se enlaza, así como la identificación y caracterización de anticuerpos monoclonales, no sugieren la secuencia de aminoácidos del anticuerpo reclamado en la solicitud parental, para la cual presentaron un capítulo modificado.

Analizadas las razones anteriormente expuestas, se encontró que los documentos presentados por la sociedad opositora divulgan anticuerpos contra el péptido beta-amiloide pero ninguno da a conocer los CDRs ni las cadenas variables reclamadas en las reivindicaciones 7 a 26 de la presente solicitud. Por consiguiente, se concluye que los documentos presentados en la oposición no revelan el objeto reclamado en la presente solicitud.

De acuerdo con lo expuesto, considera esta Superintendencia que los argumentos presentados por la sociedad opositora no prosperan frente a la solicitud que aquí se analiza.

8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 14 de julio de 2006, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0162801	Humanized antibodies that sequester aβ peptide	30/Agosto/2001

El documento D1² divulga un anticuerpo humanizado que se une a un epítope entre los aminoácidos 13-28 del péptido Aβ (Pág. 1, líneas 7 y 8).

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 7 consiste en “Un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo que comprende al menos una Región Complementaria Determinante (CDR) seleccionada del grupo de secuencias...”
...”.

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

Características esenciales	D1
Un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo que comprende	Un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo que comprende
al menos una Región Complementaria Determinante CDR) seleccionada del grupo de secuencias que consiste de: una Región Variable de Cadena Pesada (HCVR) CDR2 teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 2; una HCVR CDR3 teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 3; y una Región Variable de Cadena Liviana (LCVR) CDR1 teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 4, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo se une a β-amiloide.	una HCVR CDR3 teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 6 seq3_cdr3h GDY seq6_D1_HCDR3 GDY *** en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo se une a β-amiloide.

2 <http://www.google.com/patents/WO2001062801>

Las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 7 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual divulga un anticuerpo humanizado contra el péptido Aβ que tiene como CDR3 de la cadena variable pesada la secuencia GDY (Pág. 14), un CDR2 de cadena ligera de secuencia KVSNRFS y un CDR3 de cadena ligera de secuencia SQSTHVPWT (Pág. 13).

En consecuencia, la reivindicación 7 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 8, 10 y 16 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 9 consiste en “Un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 7”.

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

Características esenciales	D1
Un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende	Un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo anti-Aβ
(i) regiones variables de cadena pesada HCVR CDR1, teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 1, HCVR CDR2 teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 2; y HCVR CDR3 teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 3; y/o	Para cadena pesada: CDR1 de SEC ID No.: 4 No menciona CDR2 teniendo la secuencia SEC ID No.: 5 seq5_D1_HCDR2 QINSVGNSTYYPTVKG seq2_cdr2h SINSNGGSTYYPDSVKG . *** * .*****:*** y CDR3 teniendo la secuencia SEC ID No.: 6; y/o seq3_cdr3h GDY seq6_D1_HCDR3 GDY ***
(ii) regiones variables de cadena liviana que comprenden LCVR CDR1 teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 4; LCVR CDR2 teniendo la secuencia de aminoácido de la 30 SEC ID No.: 5; y LCVR CDR3 teniendo la secuencia de aminoácido de la SEC ID No.: 6.	Para cadena ligera: CDR1 teniendo la secuencia SEC ID No.: 1 seq4_cdr1l RSSQSLVYSNGDTYLH 16 seq1_D1_LCDR1 RSSQSLIYSDGD-YLH 15 *****:*.** ** CDR2 teniendo la secuencia SEC ID No.: 2 >seq5_cdr2 KVSNRFS >seq2_D1_LCDR2 KVSNRFS ***** y CDR3 teniendo la secuencia SEC ID No.: 3 >seq3_D1_LCDR3 SQSTHVPWT >seq6_cdr3l SQSTHVPWT *****

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención reclamada en la reivindicación 9 puesto que da a conocer un anticuerpo humanizado contra el péptido Aβ que tiene como en la cadena variable pesada la CDR1 de SEC ID No.: 4, CDR2 de SEC ID No.: 5 (QINSVGNSTYYPTVKG), y CDR3 de SEC ID No.: 6 (GDY), y en la cadena variable ligera la CDR1 de SEC ID No.: 1 (RSSQSLIYSDGDYLH), la CDR2 de SEC ID No.: 2 (KVSNRFS) y la CDR3 de SEC ID No.: 3 (SQSTHVPWT) (Pág. 13-14). El documento D1 también enseña una secuencia de nucleótidos que codifica el anticuerpo, un vector que

comprende el ácido nucleico, una célula que comprende el vector y una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo (Pág. 5, líneas 18-23).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9 y el anticuerpo del documento D1 consiste en la secuencia de la CDR1 de la cadena variable pesada y en algunas sustituciones de aminoácidos de las demás CDRs.

No existe un efecto que dicha diferencia le confiera al anticuerpo reclamado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el anticuerpo conocido en el documento D1 para conseguir un anticuerpo alternativo anti-amiloide-beta”.

Sin embargo, a partir de secuencias de CDRs y del epítope divulgado en el documento D1, y de las técnicas de mutagénesis dirigidas a CDRs de anticuerpos³, habría resultado previsible para la persona medianamente versada llegar al objeto reclamado en la reivindicación 9. Por lo cual, la solución propuesta se considera obvia y sin altura inventiva.

Las reivindicaciones dependientes 11 a 15 y 17 a 26 no proporcionan características adicionales a las divulgadas en el documento D1 y por ello tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0162801	7, 8, 10 y 16	Novedad
D1	WO0162801	9, 11 – 15 y 17 – 26	Nivel inventivo

3 Rajpal et al. 2005. A general method for greatly improving the affinity of antibodies by using combinatorial libraries. <http://www.pnas.org/content/102/24/8466>

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-05-19

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon
Revisó: Sandra Carolina Crespo