

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 171

Ref. Expediente N° NC2017/0011437

Señor(a)
UTI LIMITED PARTNERSHIP
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional			
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X Capítulo II
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2016/000691		
Fecha de Presentación Internacional	6 de mayo de 2016		

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	NC2017/0011437	7 de noviembre de 2017
Reivindicaciones	NC2017/0011437	7 de noviembre de 2017
	NC2017/0011514	9 de noviembre de 2017
	NC2017/0011437	15 de enero de 2018
Prioridades	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/273,953 Fecha: 31 de diciembre de 2015 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/157,933 Fecha: 6 de mayo de 2015 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/296,032 Fecha: 16 de febrero de 2016	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 171

Ref. Expediente N° NC2017/0011437

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio bajo el radicado N° NC2017/0011437 del 15 de enero de 2018, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 28 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0011437 del 15 de enero de 2018).

Título de la solicitud: “COMPOSICIONES DE NANOPARTÍCULAS QUE COMPRENDEN COMPLEJOS ANTÍGENO-MHC DE CLASE II (PMHCII)” (Radicado N° NC2017/0011437 del 15 de enero de 2018).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener terapias seguras y efectivas para varios tipos de enfermedades, donde esta enfermedad esté asociada a una función inmune inadecuada en la patogénesis o la exacerbación de los síntomas, de tal forma que se mejore la falta de especificidad de orientación y se disminuya al ocurrencia de efectos secundarios adversos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un complejo que comprende un núcleo de nanopartículas acoplado a una pluralidad de complejos antígeno-MHC de clase II (pMHCII) relevantes para la enfermedad/inflamación autoinmune, en el que el núcleo de nanopartículas comprende 5 un metal u óxido de metal y tiene un diámetro de 1nm a 100nm; en el que la densidad de pMHCII relevante para la enfermedad autoinmune por nanopartícula es de 0.4 pMHC/100nm² a 15 pMHC/100 nm² del área superficial de la nanopartícula.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/385, A61K 9/14, A61P 35/00, A61P 37/04.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 171

Ref. Expediente N° NC2017/0011437

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 a 4, 7 y 20 a 22 no son concisas porque la referencia a las nanopartículas que comprenden "un metal u óxido de metal", así como los complejos de antígeno del MHC-II se refiere como "un antígeno relevante para la diabetes, un antígeno relevante para la esclerosis múltiple, un antígeno relevante para la enfermedad celíaca, un antígeno relevante para la cirrosis biliar primaria, un antígeno relevante para pénfigo foliáceo, un antígeno relevante para el trastorno del espectro de neuromielitis óptica, un antígeno relevante para el asma alérgica, un antígeno relevante para la enfermedad intestinal inflamatoria, un antígeno relevante para el lupus eritematoso sistémico, un antígeno relevante para la aterosclerosis, un antígeno relevante para EPOC y/o antígeno relevante para enfisema, un antígeno relevante para la psoriasis, un antígeno relevante para la hepatitis autoinmune, un antígeno relevante para la uveítis, un antígeno relevante para el síndrome de Sjogren, un antígeno relevante para la esclerodermia, un antígeno relevante para el síndrome antifosfolípido, un antígeno relevante para vasculitis asociado a ANCA, y un antígeno relevante para el síndrome del hombre rígido" o referenciados como "HLA DR, HLA DQ, HLA DP, HLA-DRB1/DRA, HLA-DRB3/DRA, HLA-DRB4/DRA, HLADRB5/ DRA, HLA-DQA1/HLA-DQB1, HLA-DPB1/HLA-DPA1", entre muchos más (referenciados en las reivindicaciones citadas), porque a partir de las múltiples posibilidades expuestas, se obtiene una cantidad indeterminada de posibles elementos antigénicos de MHC-II asociados a nanopartículas metálicas presentan una excesiva complejidad, dificultando la determinación del verdadero alcance de lo que se quiere proteger busca proteger. Por lo tanto, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Las reivindicaciones 4 y 16 no son claras, porque la referencia a "una capa externa", donde no se hace mención sobre las características que definen dicha capa externa con respecto a los componentes, por lo que se sugiere mencionar las características técnicas de esta capa externa.

6. Unidad de invención (Art. 25 D 486)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 171

Ref. Expediente N° NC2017/0011437

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 19 Grupos Inventivos, los cuales están definidos por las siguientes características esenciales:

- Grupo Inventivo I: Complejos de nanopartícula que comprenden un antígeno para la diabetes, seleccionado de hInsB10-18, hIGRP228-236, hIGRP265-273, IGRP206-214, hIGRP206-214, NRP-A7, NRP-I4, NRP-V7, YAI/Db, INS B15-23, PPI76-90 (K88S), IGRP13-25, GAD555-567, GAD555-567(557I), IGRP23-35, B24-C36, PPI76-90, INS-I9, TUM, G6Pasa, Pro-insulinaL2-10, Pro-insulinaL3-11, ProinsulinaL6- 14, Pro-insulinaB5-14, Pro-insulinaB10-18, Pro-insulinaB14-22, Pro-insulinaB15-24, ProinsulinaB17- 25, Pro-insulinaB18-27, Pro-insulinaB20-27, Pro-insulinaB21-29, Pro-insulinaB25-C1, Pro-insulinaB27-C5, Pro-insulinaC20-28, Pro-insulinaC25-33, Pro-insulinaC29-A5, Pro-insulinaA1-10, ProinsulinaA2-10, Pro-insulinaA12-20. (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo II: Complejos de nanopartícula que comprenden un antígeno para esclerosis múltiple, seleccionado de MOG35-55, MOG36-55, MAG287-295, MAG509-517, MAG556-564, MBP110-118, MOG114-122, MOG166-175, MOG172-180, MOG179-188, MOG188-196, MOG181-5 189, MOG205-214, PLP80- 88, MAG287-295, MAG509-517, MAG556-564, MOG97-109 MOG97-109(E107S), MBP89-101, PLP175-192, PLP94-108, MBP86-98, PLP54-68, PLP249-263, MOG156-170, MOG201-215, MOG38-52, MOG203-217, PLP250-264, MPB13-32, MPB83-99, MPB111-129, MPB146-170, MOG223-237, MOG6-20, PLP88-102, PLP139-154 (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo III: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para enfermedad celiaca, seleccionado de aGlia57-68, aGlia62-72, aGlia217-229 (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo IV: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para cirrosis biliar, seleccionado de PDC-E2122-135, PDC-E2249-262, PDC-E2249-263, PDC-E2629-643, PDC-E272-86, PDC-E2353-367, PDC-E2422-436, PDC-E2629-643, PDC-E280-94, PDCE2353-367, PDC-E2535-549 (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo V: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para pénfigo vulgar, seleccionado de DG1216-229, DG397-111, DG3251-265, DG3441-455, DG3351-365, DG3453-467, DG3540-554, DG3280-294, DG3326-340, DG3367-381, DG313-27, DG3323-337, DG3438-452, DG148-62, DG1206-222, DG1363-377,

Página 4 de 10

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 171

Ref. Expediente N° NC2017/0011437

DG13-17, DG1192-206, DG1326-340, DG11-15, DG135-49, DG1325-339
(Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo VI: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para trastorno del espectro neuromielítico óptico, seleccionado de AQP4129-143, AQP4284-298, AQP463-76, AQP4129-143, AQP439-53, (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo VII: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para asma alérgica, seleccionado de DERP116-30, DERP1171-185, DERP1110-124, DERP-226-40, DERP-2 107-121 (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo VIII: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para enfermedad intestinal inflamatoria, seleccionado de bacteroides integrasa antígeno183-197, bacteroides integrasa antígeno146-160, bacteroides integrasa antígeno175-189, bacteroides integrasa antígeno1-15, bacteroides integrasa antígeno183-197, bacteroides integrasa antígeno30-44, bacteroides integrasa antígeno70-84, bacteroides integrasa antígeno337-351, bacteroides integrasa antígeno171-185, bacteroides integrasa antígeno4-18, bacteroides integrasa antígeno256-270, Fla-2/Fla-X366-380, Fla-2/Fla-X164-178, Fla-2/Fla-X261-275, Fla-2/Fla-X1-15, Fla-2/Fla-X51-65, Fla-2/Fla-X269-283, Fla-2/Fla-X4-18, Fla-2/Fla-X271-285, YIDX78-92, YIDX93-107, YIDX98-112, YIDX23-37, YIDX78-92, YIDX195-209, YIDX22-36, YIDX80-94, YIDX101-115 (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo IX: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para arterioesclerosis, seleccionado de ApoB3501-3516, ApoB1952-1966, ApoB978-993, ApoB3498-3513, ApoB210A, ApoB210B, ApoB210C (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo X: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para lupus eritematoso sistémico, seleccionado de H471-94, H474-88, H476-90, H475-89, H478-92, H480-94, H2B10-24, H2B16-30, H1'22-42, H1'27-41 (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo XI: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para EPOC o enfisema, seleccionado de elastina89-103, elastina698-712, elastina8-22, elastina94-108, elastina13-27, elastina695-709, elastina563-577, elastina558-572, elastina698-712, elastina566-580, elastina645-659 (Reivindicaciones 1 a 28).

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 171

Ref. Expediente N° NC2017/0011437

- Grupo Inventivo XII: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para psoriasis, seleccionado de Cap1864-78, Cap1834-48, Cap1847-61, Cap18151-165, Cap18149-163, Cap18152-166, Cap18131-145, Cap1824-38, ADMTSL5245-259, ADMTSL5267-281, ADMTSL5372-386, ADMTSL5289-303, ADMTSL5396-410, ADMTSL5433-447, ADMTSL5142-156, ADMTSL5236-250, ADMTSL5301-315, ADMTSL5203-217, ADMTSL5404-418 (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo XIII: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para hepatitis autoinmune, seleccionado de (CYP2D6)193-207, CYP2D676-90, CYP2D6293-307, CYP2D6313-332, CYP2D6393-412, CYP2D6199-213, CYP2D6450-464, CYP2D6301-315, CYP2D6452-466, CYP2D659-73, CYP2D6130-144, CYP2D6193-212, CYP2D6305-324, CYP2D6131-145, CYP2D6216-230, CYP2D6238-252, CYP2D6199-213, CYP2D6235-252, CYP2D6293-307, CYP2D6381-395, CYP2D6429-443, SLA334-348, SLA196-210, SLA115-129, SLA373-386, SLA186-197, SLA317-331, SLA171-185, SLA417-431, SLA359-373, SLA215-229, SLA111-125, SLA110-124, SLA299-313, SLA342-356, SLA49-63, SLA119-133, SLA260-274, SLA26-40, SLA86-100, SLA331-345 (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo XIV: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para uveítis, seleccionado de arrestina199-213, arrestina77-91, arrestina250-264, arrestina172-186, arrestina354-368, arrestina239-253, arrestina102-116, arrestina59-73, arrestina280-294, arrestina291-306, arrestina195-209, arrestina200-214 (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo XV: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para síndrome de Sjögren, seleccionado de RO60127-141, RO60523-537, RO60243-257, RO60484-498, RO60347-361, RO60369-383, RO60426-440, RO60267-281, RO60178-192, RO60358-372, RO60221-235, RO60318-332, RO60407-421, RO60459-473, RO6051-65, RO60312-326, LA241-255, LA101-115, LA153-167, LA178-192, LA19-33, LA37-51, LA133-147, LA50-64, LA32-46, LA153-167, LA83-97, LA136-150, LA297-311, LA59-73, LA151-165, LA86-100, LA154-168 (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo XVI: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para esclerodermia, seleccionado de TOP1346-360, TOP1420-434, TOP1750-764, TOP1419-433, TOP1591-605, TOP1695-709, TOP1305-319, TOP1346-360, TOP1419-433, TOP1425-439, TOP1614-628, CENP-C297-311, CENP-C857-871,

Página 6 de 10

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 171

Ref. Expediente N° NC2017/0011437

CENP-C887-901, CENP-C212-226, CENP-C643-657, CENP-C832-846, CENP-C167-181, CENP-C246-260, CENP-C846-860, CENP-C149-163, CENP-C833-847, CENP-C847-861 (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo XVII: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para síndrome antifosfolípido, seleccionado de APOH235-249, APOH306-320, APOH237-251, APOH295-309, APOH28-42, APOH173-187, APOH264-278, APOH295-309, APOH49-63, APOH269-283, APOH295-309, APOH321-355, APOH322-336, APOH324-338 (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo XVIII: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para vasculitis asociado a ANCA, seleccionado de MPO506-520, MPO302-316, MPO7-21, MPO689-703, MPO248-262, MPO444-458, MPO513-527, MPO97-111, MPO616-630, MPO462-476, MPO617-631, MPO714-728, PRTN344-58, PRTN3234-248, PRTN359-73, PRTN3117-131, PRTN3164-178, PRTN371-85, PRTN3241-255, PRTN359-73, PRTN3183-197, PRTN362-76, PRTN3118-132, PRTN3239-5 253 (Reivindicaciones 1 a 28).

- Grupo Inventivo XIX: Complejos de nanopartícula que comprende un antígeno para síndrome del hombre rígido, seleccionado de GAD212-226, GAD555-569, GAD297-311 (Reivindicaciones 1 a 28).

La falta de Unidad de Invención existente dentro de la solicitud se basa en el hecho de que en primer lugar, se identifica que se obtienen complejos de nanopartículas con antígenos de estructura y función completamente diferente que no se correlacionan entre sí dentro de un mismo concepto inventivo; en segundo lugar, el concepto inventivo relacionado con los complejos de nanopartículas que comprenden antígenos de MHC-II como agentes empleados en inmunoterapia, ya se encuentra divulgado en el estado de la técnica, de acuerdo con lo mencionado en los documentos WO2012/062904 y WO2013/072051, por lo que no se considera como un concepto inventivo nuevo; y en tercer lugar, el estado de la técnica adicionalmente divulga nanopartículas que comprenden un metal y un antígeno de Pro-Insulina, de acuerdo con el documento WO2008/109852 (Pág. 5, párr. [0017]; pág. 7, párr. [0020]), así como también divulga nanopartículas que comprenden un metal y un antígeno de esclerosis múltiple (Pág. 5, párr. [0017]; pág. 7, párr. [0021]). Además, el documento WO2014/080286 también divulga el objeto de la solicitud.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 171

Ref. Expediente N° NC2017/0011437

Por lo tanto, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias para cada uno de los Grupos Inventivos anteriormente expuestos, o se sugiere limitar la solicitud inicial a un solo Grupo Inventivo, eliminando de la misma los demás Grupos Inventivos.

También se le recuerda al solicitante que en caso de que decida restringir la solicitud a uno de los Grupos Inventivos diferentes al que se estudia en este requerimiento, debe realizar otro pago de Examen de Patentabilidad.

7. 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: El 6 de mayo de 2015, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008/109852	Compositions and methods for the prevention and treatment of autoimmune conditions	12/Septiembre/2008

El documento D11 divulga nanopartículas que comprenden un metal y un antígeno tipo MHC-II (Pág. 5, párr. [0016] – [0017]).

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 divulga “*Un complejo que comprende un núcleo de nanopartículas acoplado a una pluralidad de complejos antígeno-MHC de clase II (pMHCII) relevantes para la enfermedad/inflamación autoinmune, en el que el núcleo de nanopartículas comprende un metal u óxido de metal y tiene un diámetro de 1nm a 100nm; en el que la densidad de pMHCII relevante para la enfermedad autoinmune por nanopartícula es de 0.4 pMHC/100nm² a 15 pMHC/100nm² del área superficial de la nanopartícula; en el que el antígeno relevante para la enfermedad/inflamación se selecciona de la lista que consiste de (...)*” (Radicado N° NC2017/0011437 del 15 de enero de 2018).

Solicitud	D1
------------------	-----------

[1https://patents.google.com/patent/WO2008109852A2/fr?q=WO2008%2f109852](https://patents.google.com/patent/WO2008109852A2/fr?q=WO2008%2f109852)

Página 8 de 10

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 171

Ref. Expediente N° NC2017/0011437

Un complejo que comprende un núcleo de nanopartículas	Complejos de nanopartículas (Pág. 5, párr. [0016] – [0017]; Pág. 67, ej. 2; pág. 79, reiv. 38 – 46)
Comprende un metal u óxido de metal	Comprenden un material metálico seleccionado de selenuro de cadmio, dióxido de titanio, óxido de estaño, óxido de hierro, plata, oro, níquel, entre otros
Comprende pluralidad de complejos antígeno-MHC de clase II (pMHCII) relevantes para la enfermedad o inflamación autoinmune	Comprende un antígeno de MHC-II (Párr. 6 y 7, párr. [0019] – [0021])

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del complejo de nanopartículas que se reclama en la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 28 no mencionan alguna característica que haga nuevo el complejo de nanopartículas de la reivindicación 1, por lo cual se considera que estas reivindicaciones tampoco son nuevas.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008/109852	1 a 28	Novedad

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 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 llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio

Página 9 de 10

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 171

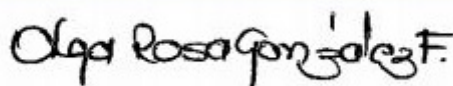
Ref. Expediente N° NC2017/0011437

de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

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 el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES
Revisado: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES