

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

Señor
CODIAK BIOSCIENCES, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “EXOSOMAS QUE COMPRENDEN UN FRAGMENTO FUNCIONAL DE LA PROTEÍNA ANDAMIO PTGFRN FUSIONADO A UNA PROTEÍNA TERAPÉUTICA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/048026.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 24 de agosto de 2018.

PRIORIDADES: US 62/550,543 25 de agosto de 2017

US 62/656,956 12 de abril 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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 22 de septiembre de 2022, bajo el número NC2020/0001872, 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 22 del radicado N° NC2020/0001872 del 22 de septiembre de 2022.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar métodos eficaces para obtener subpoblaciones separadas de exosomas terapéuticos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona métodos adecuados para generar, aislar y purificar subpoblaciones separadas de exosomas.

3. No es una invención (Art. 15 Decisión 486 literal (b))

El objeto de las reivindicaciones 1 a 8, 10, 21 y 22 no se considera una invención, de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486, ya que a pesar de que su preámbulo reclama *“un exosoma aislado modificado”* que comprende una proteína PTGFRN dicho producto, pretende definirse mediante la expresión: *“la proteína andamio está presente en la superficie del exosoma en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio en el exosoma nativo”*, la cual, no incluye ninguna característica esencial estructural que permita diferenciar el objeto reclamado de cualquier vesícula de origen natural que comprenda la proteína PRGFRN. Además, las reivindicaciones 1, 21 y 22 mencionan que, la proteína PTGFRN tiene la SEQ ID NO. 33 o la SEQ ID NO: 1 y, la SEQ ID NO: 33, tiene un 100% de identidad y cobertura con los aminoácidos 687 a 879 de la secuencia de la proteína natural PTGFRN humana identificada en el GenBank



Oficio N° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

bajo el número de accesoión NP_065173.2¹, en tanto que, la SEQ ID NO: 1 tiene un 100% de identidad y cobertura con la totalidad de aminoácidos como se evidencia en el Alineamiento N° 1. Por lo anterior, el exosoma y las proteínas que contempla pueden corresponder a material natural o que puede ser aislado de la naturaleza, por ejemplo, de cualquier célula humana que tenga la capacidad de generar vesículas y, por lo tanto, no corresponden a una invención.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_1	MGRLASRPLLLALLSLALCRGRVVRVPTATLVRVVGTELVIPCNVSDYDGPSEQNFDWSF	60
SEQ_ID_NO_33	-----	0
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	MGRLASRPLLLALLSLALCRGRVVRVPTATLVRVVGTELVIPCNVSDYDGPSEQNFDWSF	60
SEQ_ID_NO_1	SSLGSSFVELASTWEVGFPALYQERLQERGEILLRRTANDAVELHIKNVQPSDQGHYKCS	120
SEQ_ID_NO_33	-----	0
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	SSLGSSFVELASTWEVGFPALYQERLQERGEILLRRTANDAVELHIKNVQPSDQGHYKCS	120
SEQ_ID_NO_1	TPSTDATVQGNIEDTVQVKVLADSLHVGPSARPPPSLSLREGEPFELRCTAASASPLHTH	180
SEQ_ID_NO_33	-----	0
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	TPSTDATVQGNIEDTVQVKVLADSLHVGPSARPPPSLSLREGEPFELRCTAASASPLHTH	180
SEQ_ID_NO_1	LALLWEVHRGPARRSVLALTHEGRFHPGLGYEQRYHSGDVRLDTVGSDAYRLSVSRALSA	240
SEQ_ID_NO_33	-----	0
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	LALLWEVHRGPARRSVLALTHEGRFHPGLGYEQRYHSGDVRLDTVGSDAYRLSVSRALSA	240
SEQ_ID_NO_1	DQGSYRCIVSEWIAEQGNWQIEQKAVEVATVVIQPSVLRAAVPKNVSVAEKGELDLTCN	300
SEQ_ID_NO_33	-----	0
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	DQGSYRCIVSEWIAEQGNWQIEQKAVEVATVVIQPSVLRAAVPKNVSVAEKGELDLTCN	300
SEQ_ID_NO_1	ITTDRAADVREVTWSFSRMPDSTLPGSRVLARLDRSLVHSSPHVALSHVDARSYHLLV	360
SEQ_ID_NO_33	-----	0
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	ITTDRAADVREVTWSFSRMPDSTLPGSRVLARLDRSLVHSSPHVALSHVDARSYHLLV	360
SEQ_ID_NO_1	RDVSKENSGYYYCHVSLWAPGHNRSWHKVAEAVSSPAGVGTWLEPDYQVYLNASKVPGF	420
SEQ_ID_NO_33	-----	0
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	RDVSKENSGYYYCHVSLWAPGHNRSWHKVAEAVSSPAGVGTWLEPDYQVYLNASKVPGF	420
SEQ_ID_NO_1	ADDPTELACRVVDTKSGEANVRFTVSWYYRMNRRSDNVVTSELLAVMDGDWTLKYGERSK	480
SEQ_ID_NO_33	-----	0
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	ADDPTELACRVVDTKSGEANVRFTVSWYYRMNRRSDNVVTSELLAVMDGDWTLKYGERSK	480
SEQ_ID_NO_1	QRAQDGDIFISKEHTDTFNRIQRTTEEDRGNYICVSAWTKQRNNSWVKSVDVFSKPVN	540
SEQ_ID_NO_33	-----	0
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	QRAQDGDIFISKEHTDTFNRIQRTTEEDRGNYICVSAWTKQRNNSWVKSVDVFSKPVN	540
SEQ_ID_NO_1	IFWALEDSVLVVKARQKPPFAAGNTFEMTCKVSSKNIKSPRYSVLIMAEPVGDLSPPN	600
SEQ_ID_NO_33	-----	0
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	IFWALEDSVLVVKARQKPPFAAGNTFEMTCKVSSKNIKSPRYSVLIMAEPVGDLSPPN	600
SEQ_ID_NO_1	ETKYIISLDQDSVVKLENWTDASRVDGVVLEKVQEDEFYRMYQTQVSDAGLYRCMTAW	660
SEQ_ID_NO_33	-----	0
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	ETKYIISLDQDSVVKLENWTDASRVDGVVLEKVQEDEFYRMYQTQVSDAGLYRCMTAW	660
SEQ_ID_NO_1	SPVRGSLWREAAATSLNPIEDFQTSGPIFNASVHSDTPSVIRGDLIKLFCIITVEGAAL	720
SEQ_ID_NO_33	-----GPIFNASVHSDTPSVIRGDLIKLFCIITVEGAAL	34
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	SPVRGSLWREAAATSLNPIEDFQTSGPIFNASVHSDTPSVIRGDLIKLFCIITVEGAAL *****	720
SEQ_ID_NO_1	DPDDMAFDVSWFAVHSFGLDKAPVLLSSLDKRGIVTTSRRDWKSDLSLERSVLEFLLQV	780
SEQ_ID_NO_33	DPDDMAFDVSWFAVHSFGLDKAPVLLSSLDKRGIVTTSRRDWKSDLSLERSVLEFLLQV	94
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	DPDDMAFDVSWFAVHSFGLDKAPVLLSSLDKRGIVTTSRRDWKSDLSLERSVLEFLLQV *****	780
SEQ_ID_NO_1	HGSEDQDFGNYICSVTPWVKSPGTSWQKEAEIHSKPVFITVKMDVLNAFKYPLLIGVGLS	840
SEQ_ID_NO_33	HGSEDQDFGNYICSVTPWVKSPGTSWQKEAEIHSKPVFITVKMDVLNAFKYPLLIGVGLS	154
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	HGSEDQDFGNYICSVTPWVKSPGTSWQKEAEIHSKPVFITVKMDVLNAFKYPLLIGVGLS *****	840
SEQ_ID_NO_1	TVIGLLSCLIGYCSSHWCCKKEVQETRRERRRLMSMEMD	879
SEQ_ID_NO_33	TVIGLLSCLIGYCSSHWCCKKEVQETRRERRRLMSMEMD	193
NP_065173.2_PTGFRN_H_sapiens	TVIGLLSCLIGYCSSHWCCKKEVQETRRERRRLMSMEMD	879

¹PTGFRN prostaglandin F2 receptor negative regulator precursor [Homo sapiens] GenBank: NP_065173.2 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_065173.2?report=fasta



Oficio N° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

Alineamiento N° 1: Entre las secuencias para la proteína PTGFRN SEQ ID NO: 33 y SEQ ID NO: 1 de la solicitud y la secuencia natural de la proteína PTGFRN de *Homo sapiens* GenBank: NP_065173.2. Se evidencia un 100% de identidad y cobertura entre la totalidad de la SEQ ID NO: 33 y la SEQ ID NO: 1.

El objeto de las reivindicaciones 10 y 11 no se considera una invención porque, se refiere a líneas celulares que no se caracterizan por un número de depósito o mediante sus modificaciones genéticas y/o bioquímicas, en su lugar, se definen como productoras de exosomas y, dicha condición, no corresponde a una característica técnica esencial que permita distinguirlas de cualquier célula de origen natural productora de una vesícula.

El objeto de la reivindicación 20 no se considera una invención de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486 ya que, reclama un exosoma que no se caracteriza estructuralmente, a través de las secuencias de las proteínas de fusión o proteínas truncadas que hacen parte de dicha molécula, en su lugar menciona la expresión: “*producido por el método de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 19*” que no es admisible para caracterizar un producto, cuando el mismo puede ser descrito estructuralmente. Así las cosas, no se identifican características técnicas que permitan diferenciar el exosoma reclamado de cualquier vesícula natural y, por lo tanto, la reivindicación contempla productos aislados de la naturaleza que no se consideran una invención.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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° NC2020/0001872 el 07 de abril de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “EXOSOMAS QUE COMPRENDEN UN FRAGMENTO FUNCIONAL DE LA PROTEÍNA ANDAMIO PTGFRN FUSIONADO A UNA PROTEÍNA TERAPÉUTICA”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 12 no es clara porque, se refiere a un método para la producción de un exosoma aislado modificado que comprende dos etapas; la primera etapa se refiere a expresar la proteína andamio en una línea celular, pero, no menciona las secuencias de los polinucleótidos empleados para la expresión que son esenciales para la producción de las mismas, lo anterior teniendo en cuenta que, las proteínas andamio referidas en las reivindicaciones se encuentran naturalmente en las vesículas celulares; Además, el segundo paso es general y no señala bajo qué condiciones y mediante qué técnicas se lleva a cabo la purificación del exosoma. Se sugiere al solicitante incluir las condiciones de cada etapa que conlleven a la reproducción exitosa del método reclamado y a su distinción de cualquier alternativa ya divulgada en el estado de la técnica.
- Las reivindicaciones 13 a 19 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción, puesto que, se refieren a un método para preparar una composición

Página 3 de 14



Oficio N° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

que comprende el exosoma, que no incluye todas las condiciones necesarias para su reproducción puesto que, no incluye las secuencias exógenas de nucleótidos con las que se transfecta la célula productora y que permiten la expresión de la proteína andamio: Además, ningún aparte de la divulgación describe un método con las etapas señaladas que este direccionado a la producción de una composición farmacéutica. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de los métodos explorados en la solicitud de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

4.3. 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) ya que, se reclama una composición que comprende exosoma o un método para su producción, en donde el exosoma comprende una proteína andamio PTGFRN o un fragmento funcional o variante de estos; además, el exosoma puede comprender cualquier carga; sin embargo, la solicitud no ha explorado todas las posibles composiciones que comprendan exosomas con cualquier variante o fragmento funcional de la proteína PTGFRN, ni que comprendan además, cualquier tipo de carga, así como tampoco, presenta evidencia técnica para un método para la producción de una composición farmacéutica que comprenda las etapas y condiciones allí referidas.

Lo anterior porque, la descripción únicamente presenta evidencia técnica para: vesículas extracelulares que comprenden constructos de expresión que codifican proteínas de fusión GFP-PTGFRN, mutantes de PTGFRN truncados con una etiqueta de FLAG o el dominio extracelular de PTGFRN, constructos para la transfección de células con Cas9 y cuatro ARN guía denominados CRISPR32174_SG, CRISPR726928_SG, CRISPR726931_SG, y CRISPR726933_SG dirigidos al locus de ADAM10 para inactivar dicho gen, constructos de expresión para la transfección de células con Cas9 y ARN guía (SEQ ID NO: 36 a 41) dirigidos al exón dos de la región transmembrana de PTGFRN, exosomas expresados en células HEK293SF diseñados que sobre expresan PTGFRN fusionado en su extremo amino terminal al factor FVIII carente de dominio B (BDDFVIII), exosomas que contienen una proteína de fusión que comprende una sola cadena de fragmento de unión al antígeno que reconoce la lectina CLEC9A unida a PTGFRN de longitud completa, GFP y una etiqueta FLAG, exosomas expresados en células HEK293SF que expresan un sistema bipartito que comprende una molécula pequeña de rampamicina y una proteína andamio CD9 o PTGFRN fusionada a GFP, una etiqueta FLAG y FKBP (Págs. 60-75).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de agosto 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
D2	WO2016077639	“Nanovesicular therapies”	19 de mayo de 2016
D3	Abache, T., et al., <i>Journal of cellular biochemistry</i> ,	“The Transferrin Receptor and the Tetraspanin Web Molecules CD9, CD81, and CD9P-1 Are Differentially Sorted into Exosomes After TPA Treatment of K562 Cells”	06 de febrero de 2007

Oficio N° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

El documento D2² divulga composiciones que comprenden complejos de entrega nanomembranales y métodos para generar los complejos nanomembranales (Pág. 1, Resumen).

El documento D3³ divulga la subregulación de varios antígenos de superficie mediante el tratamiento de células K562 con éster de forbol TPA entre ellos el receptor de transferrina (TfR), la tetraspanina CD81, la proteína asociada a CD81 y CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) (Pág. 650, Resumen).

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

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 9 consiste en: *“Una composición farmacéutica que comprende el exosoma de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente”* (Radicado N° NC2020/0001872 del 22 de septiembre de 2022).

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

Características esenciales	D3
Una composición farmacéutica que comprende el exosoma que comprende una proteína andamio PTGFRN y	Una fracción P5 que comprende un producto enriquecido en exosomas en la cual se encuentra la proteína CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) y (Pág. 657, Fig. 5)
un excipiente	Ester de forbol (TPA) (Pág. 657, Fig. 5)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 9 habían sido divulgadas previamente en el documento D3 que enseña una fracción P5 que comprende un producto de la lisis celular de células K562 enriquecido en exosomas en la cual se encuentra la proteína CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) y ester de forbol (TPA) (Pág. 657, Fig. 5), por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D3 menciona que, mediante el tratamiento con ester de forbol (TPA) y centrifugación diferencial pueden obtenerse fracciones enriquecidas en exosomas con cantidades incrementadas de la proteína CD9P-1 (Pág. 657, Fig. 5 y Pág. 656, Col. Der., líneas 32 a 34 y Pág. 657 Col. Izq., líneas 8 y 9).

La reivindicación 12 consiste en: *“Un método para producir un exosoma aislado modificado que comprende expresar la proteína andamio en la línea celular de la Reivindicación 10 u 11 y purificar el exosoma modificado producido por la línea celular.”* (Radicado N° NC2020/0001872 del 22 de septiembre de 2022).

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

Características esenciales	D3
Un método para producir un exosoma aislado modificado que comprende	Método para producir exosomas enriquecidos con CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) que comprende: (Pág. 657, Fig. 5)
expresar la proteína andamio en una línea celular para producir el exosoma y	incrementar la expresión de la proteína CD9P-1 mediante el tratamiento una línea celular K562 con Ester de forbol (TPA) y
purificar el exosoma modificado producido por la línea celular	Obtener el ultimo pellet (Fracción P5) enriquecido en exosomas mediante centrifugación (Pág. 657, Fig. 5)

²<https://patents.google.com/patent/WO2016077639A2/en?q=WO2016077639>

³Abache, T., Le Naour, F., Planchon, S., Harper, F., Boucheix, C., & Rubinstein, E. (2007). The transferrin receptor and the tetraspanin web molecules CD9, CD81, and CD9P-1 are differentially sorted into exosomes after TPA treatment of K562 cells. *Journal of cellular biochemistry*, 102(3), 650–664. <https://doi.org/10.1002/jcb.21318>

Oficio N° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método de la reivindicación 12 habían sido divulgadas previamente en el documento D3 que enseña un método para producir exosomas enriquecidos con CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) que comprende: incrementar la expresión de la proteína CD9P-1 mediante el tratamiento una línea celular K562 con Ester de forbol (TPA) y obtener el ultimo pellet (Fracción P5) enriquecido en exosomas mediante centrifugación (Pág. 657, Fig. 5). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

6.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 13 consiste en: *“Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende exosomas, el método que comprende transfectar una célula productora con una secuencia de nucleótidos exógena que codifica una proteína andamio, en donde la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional o una variante del mismo, en donde los exosomas que expresan la proteína andamio son producidos, y en donde la proteína andamio está presente en la superficie del exosoma en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína en un exosoma nativo; y combinar los exosomas que son producidos con un excipiente para producir la composición farmacéutica”* (Radicado N° NC2020/0001872 del 22 de septiembre de 2022).

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

Características esenciales	D2	D3
Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende exosomas, que comprende	Un método para producir complejos nanomembranosos para administración a un sujeto que comprende: (Pág. 20, Párr. [0083])	Un método para purificar exosomas que comprende (Pág. 655, Col. Der., 13 a 33)
transfectar una célula productora con una secuencia de nucleótidos exógena que codifica una proteína andamio PTGFRN o un fragmento funcional o una variante del mismo	Expresar exógenamente en una línea celular productora de los complejos una proteína CD47 mediante un ácido nucleico exógeno que se suministra a la línea celular y (Pág. 20, Párr. [0083])	Realizar un tratamiento con de las células K562 con ester de forbol (TPA), purificar los exosomas a partir las células mediante centrifugación secuencial para obtener cinco fracciones, examinarlas por microscopia electrónica e identificar en la fracción P5 que contiene vesículas de 50-100nm mediante <i>western blot</i> las proteínas tetraspaninas y CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) (Pág. 655, Col. Der., 13 a 33, Pág. 657, Fig. 5 y Pág. 656, Col. Der., líneas 32 a 34 y Pág. 657 Col. Izq., líneas 8 y 9)
y combinar los exosomas que son producidos con un excipiente para producir la composición farmacéutica	Combinar el complejo nanomembranoso con una carga de tipo agente terapéutico (Pág. 20, Párr. [0083])	

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 13 porque, divulga un método para producir complejos nanomembranosos para administración a un sujeto que comprende: expresar exógenamente en una línea celular productora de los complejos una proteína CD47 mediante un ácido nucleico exógeno que se suministra a la línea celular y combinar el complejo nanomembranoso con una carga de tipo agente terapéutico (Pág. 20, Párr. [0083]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 13 y el método para producir complejos nanomembranosos divulgado en D2 consiste en que el método de la solicitud



Oficio N° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

comprende transfectar una línea celular productora con una secuencia exógena que codifica la proteína PTGFRN.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicho paso de transfección con una secuencia exógena porque, la solicitud no presenta evidencia técnica para ningún método para la producción de una composición farmacéutica que comprenda exosomas; Además, tampoco se mencionan las secuencias exógenas que codifican la proteína PTGFRN y, por lo tanto, no es posible asociar las pruebas técnicas de la solicitud que están referidas a secuencias específicas que generan proteínas de fusión a PTGFRN o proteínas PTGFRN con dominios IgV truncados con cualquiera de las posibles secuencias exógenas que codifiquen cualquier proteína PTGFRN como las contempladas en el alcance de la reivindicación.

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

Sin embargo, un método para purificar exosomas que comprende: realizar un tratamiento de las células K562 con ester de forbol (TPA), purificar los exosomas a partir las células mediante centrifugación secuencial para obtener cinco fracciones, examinarlas por microscopia electrónica e identificar en la fracción P5 que contiene vesículas de 50-100nm mediante *western blot* las proteínas tetraspaninas y CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) (Pág. 655, Col. Der., 13 a 33, Pág. 657, Fig. 5 y Pág. 656, Col. Der., líneas 32 a 34 y Pág. 657 Col. Izq., líneas 8 y 9), ya había sido divulgado en el documento D3, que resalta que, dicho tratamiento permite el enriquecimiento de dichas proteínas en los exosomas de manera independiente a lo que puede lograrse con un conjunto genético para la síntesis de nuevo (Pág. 657, Col. Der., líneas 17 a 20) y, se refiere además, a la fracción P5 que comprende un producto de la lisis celular de células K562 enriquecido en exosomas en la cual se encuentra la proteína CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) y ester de forbol (TPA) (Pág. 657, Fig. 5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a purificar exosomas enriquecidos con proteínas como PTGFRN de acuerdo a lo divulgado en el documento D2, producidos mediante la transformación con secuencias exógenas siguiendo el método del documento de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 18. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 14 a 19 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

7. 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
D2	WO2016077639	13 a 19	Nivel Inventivo
D3	Abache, T., et al., <i>Journal of cellular biochemistry</i> ,	9 y 12	Novedad
		13 a 19	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 15 literal b

Oficio N° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

El solicitante argumenta que: *“(…) la persona medianamente versada en la materia puede entender de forma clara e inequívoca que la presente invención no pretende proteger un exosoma tal como se encuentra en la naturaleza; por el contrario, la Reivindicación 1 está dirigida a un producto artificial, esto es, un exosoma aislado modificado, en donde dicha modificación radica en el hecho de que el exosoma comprende una proteína andamio que está presente en la superficie del exosoma modificado en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio expresada en un exosoma nativo no modificado, en donde dicha proteína andamio está definida por sus características estructurales esenciales (i.e. las secuencias de aminoácidos del PTGFRN). Adicionalmente, y teniendo en cuenta las limitaciones realizadas, considero que la persona medianamente versada en la materia puede entender el alcance y los límites de la materia reclamada, así como distinguir la invención de otros exosomas previamente conocidos en el estado de la técnica.*

No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, es importante recordar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar su amplitud, siempre y cuando cumpla con los requisitos de unidad de invención y no exista arte previo que afecte su patentabilidad. (…)

En lo referido a la claridad de la nueva Reivindicación 21 (antigua Reivindicación 29), me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, en tanto que el exosoma modificado que allí se reclama se diferencia de los exosomas encontrados en la naturaleza porque: (i) contiene una proteína andamio que comprende la SEQ ID NO: 33; y (ii) dicha proteína está presente en la superficie del exosoma modificado en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio expresada en un exosoma nativo no modificado. En este orden de ideas, es claro que el alcance de la materia reclamada no abarca exosomas encontrados en la naturaleza, solo aquellos exosomas modificados que comprenden las características técnicas antes señaladas. Por lo anterior, solicito respetuosamente que el Despacho retire la objeción correspondiente.”

Se aclara que, a pesar de lo argumentado por el solicitante con relación a la introducción del término “modificado” en el preámbulo de las reivindicaciones que reclaman exosomas, la objeción por artículo 15b persiste para las actuales reivindicaciones 1 a 8, 10 y 20 a 23. Lo anterior porque, dichas cláusulas se refieren a exosomas y líneas celulares que pretenden caracterizarse porque comprenden o expresan proteínas que son naturalmente contenidas o expresadas en dichas vesículas y, por tal razón es imposible para esta oficina distinguir el objeto reclamado de cualquier exosoma aislado de la naturaleza, más aún si el solicitante señala en el capítulo descriptivo que, las proteínas que caracterizan la vesícula son identificadas como enriquecidas en las vesículas (Pág. 2, Párr. [0005]), es decir que, no corresponden a proteínas exógenas o modificadas de sus contrapartes naturales.

En este punto es importante resaltar que, la expresión “*dicha proteína está presente en la superficie del exosoma modificado en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio expresada en un exosoma nativo no modificado*” de ninguna manera permite superar la objeción por artículo 15b puesto que, como se ha reiterado, no corresponde a una característica técnica esencial de la vesícula sino que, es un resultado a alcanzar al cual puede llegarse por múltiples alternativas, incluso, mediante las metodologías divulgadas en D3 que no implican la modificación genética de líneas celulares, ni el uso de secuencias exógenas con el fin de obtener las vesículas enriquecidas. Por lo tanto, dicha expresión, no solo no caracteriza una vesícula obtenida

Oficio N° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

de manera recombinante, sino que, puede corresponder también a la caracterización de cualquier vesícula de origen natural.

Con respecto a los argumentos reiterativos del solicitante en los que señala una restricción injustificada del concepto inventivo de la presente solicitud por parte de la oficina, se evidencia una confusión generalizada en el memorial de respuesta al segundo examen de patentabilidad, puesto que, contrario a lo afirmado por el solicitante esta oficina no ha realizado objeciones por falta de claridad o soporte para los productos de las actuales reivindicaciones 1, 20 y 21 porque, la materia allí reclamada no se identifica como una invención de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 15 b de la Decisión 486 y, por lo tanto, no es a lugar el análisis de claridad o el soporte porque dichos productos no pueden ser objeto de patente. Así las cosas, se le recuerda al solicitante que, en el caso de las reivindicaciones relativas a objetos no patentables, estos argumentos son improcedentes puesto que, no se ha realizado ningún análisis de patentabilidad sobre dicha materia y, de hecho, este despacho ha sido enfático en señalar que los exosomas definidos mediante sus proteínas naturales no son una invención, lo cual se traduce en que dichos productos no son susceptibles de patentabilidad.

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 30

El solicitante afirma : “(...) *En cuanto a la nueva Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 18), me permito señalar en primer lugar que su alcance fue limitado, y ahora en dicha reivindicación se indica que el PTGFRN o fragmento funcional del mismo comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, el cual está establecido en la SEQ ID NO: 8. Con base en esta información y el conocimiento del código genético, la persona medianamente versada en la materia podría determinar de manera inequívoca las secuencias de nucleótidos exógenas comprendidas dentro del alcance de la Reivindicación 13, de manera tal que pueda reproducir la invención sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.*

En segundo lugar, con respecto a las objeciones frente a la claridad de esta reivindicación, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, toda vez que el método reclamado ya se encuentra definido por sus características estructurales esenciales (i.e. su secuencia de pasos específicos), las cuales le permiten a la persona medianamente versada en la materia diferenciarlo de otros métodos conocidos en el estado del arte.”

Al respecto se evidencia que, contrario a lo afirmado por el solicitante, esta Oficina no encuentra una limitación de la reivindicación en términos en los que se cumpla con lo requerido con el artículo 30 y, de hecho, las actuales reivindicaciones 10 y 11 se refieren a líneas celulares que son indistinguibles de cualquier línea celular de origen natural productora de vesículas ya que, las secuencias de aminoácidos suministradas como características de la línea celular reivindicada corresponden a las mismas secuencias de las proteínas naturales de los exosomas, más aún si, de acuerdo con lo argumentado por el solicitante, no existen modificaciones genéticas en dichas líneas celulares, puesto que, a partir de las secuencias de aminoácidos suministradas podría determinarse de manera inequívoca las secuencias de nucleótidos que codifican las proteínas.

Argumentos respecto al análisis de novedad

El solicitante sostiene que: “(...) *la nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 11)*

Oficio N° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

depende de la Reivindicación 1, la cual se encuentra dirigida a un exosoma aislado modificado que comprende una proteína andamio, en donde la proteína andamio está presente en la superficie del exosoma modificado en una densidad mayor en comparación con la densidad de la proteína andamio expresada en un exosoma nativo no modificado, en donde la proteína andamio comprende un regulador negativo del receptor de prostaglandina F2 (PTGFRN) o un fragmento funcional del mismo, y en donde el PTGFRN o fragmento funcional del mismo comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, el cual está establecido en la SEQ ID NO: 8. En este sentido, la composición farmacéutica de la nueva Reivindicación 9 incorpora todas las características señaladas en la Reivindicación 1.

Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, me permito señalar que D3 no anticipa la composición farmacéutica definida en la Reivindicación 9, en tanto que dicho documento describe exosomas diferentes a los de la presente invención. En el mejor de los casos, D3 enseña que los exosomas producidos por células K592 tratadas con TPA expresan varias proteínas, una de las cuales es PTGFRN. No obstante, D3 no proporciona información alguna sobre la secuencia específica de dicha proteína, ni tampoco si PTGFRN está presente en la superficie de los exosomas en una densidad mayor en comparación con exosomas encontrados en la naturaleza. (...)"

Se aclara que, la composición objeto de la reivindicación 9 no es nueva tal y como se expuso en detalle en el numeral 6.1., puesto que, no es posible distinguir la composición reclamada en la solicitud de cualquier composición que comprenda una vesícula exosoma que contenga la proteína CD9P-1 (también conocida como PTGFRN).

Con relación a lo afirmado por solicitante respecto a la presencia de otras proteínas, en el exosoma del documento D3, se aclara que, tal y como se encuentra reivindicada la composición de la presente solicitud se señala que, el exosoma comprende la proteína PTGRFN y, el enlazador comprende es de tipo abierto es decir que, no excluye la presencia de otros elementos adicionales, por lo que, la presencia de proteínas adicionales en el exosoma no impide que la composición del documento D3 proceda como una anterioridad válida para desvirtuar la novedad de la composición de la reivindicación 9.

Aunado a lo anterior, es importante mencionar que, lo exosomas empleados en el documento D3 son aislados de la línea celular K52 que es un línea celular de linfoblastos de médula ósea aislados de un paciente humano de 53 años y, por lo tanto, la proteína CD9P-1 (también conocida como PTGFRN) corresponde a la proteína humana, cuya secuencia es bien conocida y puede ser obtenida de diversas bases de datos como el GenBank, por lo que, el hecho de que no se mencione dicha secuencia no implica que la proteína allí contenida sea diferente, teniendo en cuenta que, como se ha demostrado previamente las secuencias suministradas por el solicitante corresponden a la proteína PTGFRN humana natural (ver alineamiento N° 1).

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante asegura que: “(...) En cuanto al arte previo, D2 está dirigido a composiciones que comprenden complejos de entrega nanomembranales y métodos para generar los complejos nanomembranales. Si bien D2 también divulga una línea celular que comprende un ácido nucleico exógeno para producir un complejo nanomembranoso enriquecido en la proteína CD47, dicho documento no hace referencia a una proteína



Oficio N° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

PTGFRN, ni mucho menos a una proteína PTGFRN que comprenda la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, que se describen en la presente invención. En este orden de ideas, D2 no le permitiría a la persona medianamente versada en la materia obtener un exosoma con todas las características técnicas reclamadas en la Reivindicación 1, ni mucho menos las líneas celulares para producir dicho exosoma o el método para su obtención.

Por su parte, D3 corresponde a un artículo de investigación en el que se divulga la subregulación de varios antígenos de superficie mediante el tratamiento de células K562 con éster de forbol TPA entre ellos el receptor de transferrina (TfR), la tetraspanina CD81, la proteína asociada a CD81 y CD9P-1. Aunque este documento enseña que los exosomas pueden expresar proteínas PTGFRN, D3 no divulga alguna secuencia específica de dichas proteínas, ni mucho menos las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 33, o SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal de PTGFRN, que se describen en la presente invención. Por lo tanto, y de manera similar a D2, D3 no guiaría de manera obvia e inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a obtener los exosomas de la presente invención, ni mucho menos las líneas celulares para producir dicho exosoma o incluso el método para su obtención.

Adicionalmente, e incluso si las enseñanzas de D2 y D3, individualmente o en combinación, hubieran guiado a la persona medianamente versada en la materia a obtener los exosomas reclamados con todas sus características técnicas (que no es el caso), ninguno de esos documentos le habría permitido a dicha persona tener una expectativa razonable de observar los efectos técnicos descritos en la presente solicitud. Por ejemplo, el Ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo proporciona evidencia experimental que demuestra que no todas las proteínas de exosomas pueden ser modificadas para que sean sobreexpresadas en la superficie del mismo. En comparación con la proteína PTGFRN (tanto de longitud completa como truncada), la densidad de otras proteínas de exosomas evaluadas (i.e. CD81, pDisplay e IGSF8) fue mucho menor en los exosomas producidos con las células modificadas (transfectadas con proteínas de fusión de proteínas andamio y GFP) (véase Figura 17 de la presente solicitud). Así las cosas, y como se demuestra en el Ejemplo 7, el aumento en la expresión de PTGFRN permite una purificación mejorada del exosoma modificado en comparación con exosomas nativos que no sobreexpresan PTGFRN.

Adicional a lo anterior, la presente solicitud también demuestra que la proteína PTGFRN (incluyendo el fragmento funcional de la misma) puede ser utilizada efectivamente para presentar diferentes cargas (v.g. proteínas “que varían en tamaño de varios aminoácidos (por ejemplo, una etiqueta FLAG) a más de 150 kDa (BDDFVIII)”) en los exosomas (véase, v.g. Ejemplo 12, párrafo [0231] del Capítulo Descriptivo). Asimismo, en comparación con muchas otras proteínas de exosomas, las proteínas PTGFRN (tanto de longitud completa como truncada) son superiores en la expresión de cargas tanto en la superficie exterior (véase, v.g. Ejemplo 13 del Capítulo Descriptivo) como en el lumen (véase, v.g. Ejemplo 17 del Capítulo Descriptivo) de los exosomas. (...)”

Se aclara que, a pesar de lo argumentado por el solicitante, persisten las objeciones por falta de nivel inventivo para el método de las reivindicaciones 13 a 19, puesto que, no es posible establecer un efecto técnico asociado a dichas reivindicaciones en razón a que, sus pasos esenciales no incluyen todas las condiciones esenciales para la reproducción del proceso reclamado, particularmente, no se mencionan en las reivindicaciones la

Oficio N° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

secuencias de nucleótidos con las que se lleva a cabo el paso de transfección. Así las cosas, hasta tanto no se definan de manera apropiada dichas reivindicaciones no será posible establecer algún posible efecto técnico asociado a dichos procesos y no podrá reconocérseles nivel inventivo a los procesos reclamados.

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° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0001872		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/048026		24 de agosto de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
25/08/2017				X					
Solicitante									
CODIAK BIOSCIENCES, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	1 a 8, 10, 11 y 20 a 22		Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				9 y 12 a 19					
Palabras clave utilizadas				EXTRACELLULAR VESICLE, EXOSOMA, SCAFFOLD PROTEIN, FUSION PROTEIN, PTGFRN, BSG, IGSF3, IGSF8, IGSF2, ITGB1, ITGA4, SLC3A2, ATP TRANSPORTER, TRANSGEN, RECOMBINAT SEQUENCE, EXOGEN SEQUENCE, EXOGEN PROTEIN, EXOGEN GENE, EXOGEN POLINUCLEOTIDE.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: A61K 9/127, A61K 38/00, C07K 1/22, C07K 1/36, C07K 19/00, C12N 15/62					
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 NC2020/0004232	06/04/2020	-	-			A		
	CO NC2020/0004233	06/04/2020	-	-					
	CO NC2020/0009091	23/07/2020	-	-					
	CO NC2020/0013046	19/10/2020	-	-					
ISA EPO	WO2017075708	11/05/2017					A		
	US2015301058	22/10/2015	-	-					
	US2013156801	20/06/2013	-	-					
	US2014179006	26/06/2014	-	-					
	US2005119215	22/06/2005	-	-					
	WO0193836	13/12/2001	-	-					
	Abache, T.	06/02/2007	9 y 12 13 a 19	(Pág. 655, Col. Der., 13 a 33, Pág. 657, Fig. 5 y Pág. 656, Col. Der., líneas 32 a 34 y Pág. 657 Col. Izq., líneas 8 y 9), (Pág. 657, Fig. 5).			X Y		
USPTO	WO2016077639	19/05/2016	13 a 19	(Pág. 111, Reiv. 5), (Pág. 2. Párr. [0005]), (Pág. 111, Reiv. 11), (Pág. 112, Reiv. 20), (Pág. 114, Reiv. 23)			Y		
	US2015301058	22/10/2015	-	-			A		
	US2013156801	20/06/2013	-	-					



Oficio N° 2084 de 10 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001872

PatBase	WO20191369	24/09/2020	-	-	A
	WO18083692	11/05/2018	-	-	
	WO20191377	24/09/2020	-	-	
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Abache, T., Le Naour, F., Planchon, S., Harper, F., Boucheix, C., & Rubinstein, E. (2007). The transferrin receptor and the tetraspanin web molecules CD9, CD81, and CD9P-1 are differentially sorted into exosomes after TPA treatment of K562 cells. <i>Journal of cellular biochemistry</i>, 102(3), 650–664. https://doi.org/10.1002/jcb.21318			
(²) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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. “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.			“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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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.		
Fecha del reporte de búsqueda: 07/02/2023					

