

P-2021/1077

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0000660**Solicitud de patente a nombre de **AMGEN INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad AMGEN INC., domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **9296** notificado electrónicamente el 31 de mayo de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual oportunamente solicité prórroga el pasado 29 de agosto de 2023, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veinte y cuatro (24) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 22 de enero de 2021. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- Se modificó el alcance del capítulo reivindicatorio de modo que ahora se dirige a receptor de antígeno quimérico que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1 que presenta las secuencias características de la modalidad denominada como clon 2F3 (grupo inventivo 1). De esta forma, la nueva reivindicación 1 incluye ahora dichas secuencias características.
- Se eliminaron las reivindicaciones 2 a 9, 11, 22 a 37, 45 a 51 y 57 a 79.
- Se ajustó la numeración y la dependencia de las reivindicaciones remanentes de acuerdo con las modificaciones antes mencionadas.
- Se modificaron las antiguas reivindicaciones 38 y 44 (nuevas reivindicaciones 13 y 19) para establecer las secuencias de aminoácidos de acuerdo con sus

identificadores (SEQ ID No.) correspondientes. Esta modificación encuentra soporte en la descripción como fue originalmente presentada y en el listado de secuencias.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Excepciones de patentabilidad

El examinador señala que las antiguas reivindicaciones 72 a 79 no serían patentables porque hacen referencia a métodos de tratamiento, lo cual corresponde a materia considerada exceptuada de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 literal (d) de la Decisión 486.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que las reivindicaciones objetadas fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

3.1 El examinador señala que las reivindicaciones 1 y 22 no son claras porque no definen claramente las características técnicas estructurales de la materia reclamada. En particular, el examinador señala que las reivindicaciones no indican las secuencias de los dominios de unión, el dominio coestimulante y el dominio activador.

Frente a lo anterior, amablemente me permito señalar que la reivindicación 1 fue modificada de modo que ahora establece las características estructurales (SEQ ID NO:) de los receptores de antígenos quiméricos reclamados.

De esta manera, las características técnicas esenciales de la materia reclamada se encuentran adecuadamente mencionadas en las reivindicaciones independientes y dependientes, por lo que la objeción a este respecto ha quedado superada.

3.2 El examinador menciona que la antigua reivindicación 1 no es clara porque define la materia reclamada de manera imprecisa, pues indica que las secuencias de las CDRs y del dominio coestimulador podrían incluir modificaciones que no se definen de manera puntual.

Con respecto a esta objeción, me permito resaltar que, siguiendo las amables sugerencias del examinador, el solicitante ha eliminado las referencias a las posibles modificaciones no especificadas y ha reformado las reivindicaciones de modo que ahora se incluyen las secuencias específicas de las CDRs y el dominio coestimulador. De este modo, la objeción ha sido superada.

3.3 El examinador menciona que la reivindicación 1 no es clara porque define de manera parcial la estructura del receptor de antígenos quimérico reclamado.

Al respecto, por favor tenga en cuenta que la nueva reivindicación 1 establece las secuencias de las seis CDRs o de las cadenas ligera y pesada del dominio de unión. Por lo tanto, amablemente solicito que se retire dicha objeción.

3.4 El examinador menciona que las reivindicaciones 1, 22, 38, 44 y 57 no serían claras porque definen la materia reclamada haciendo referencia a elementos de la descripción, tales como denominaciones arbitrarias dadas a los clones obtenidos.

Con respecto a esta objeción, me permito resaltar que, siguiendo las amables sugerencias del examinador, el solicitante ha eliminado las referencias a las denominaciones dadas a los clones y ha modificado las reivindicaciones de modo que ahora se incluyen las secuencias características. De este modo, la objeción ha sido superada.

3.5 El examinador menciona que las reivindicaciones 6, 7, 10 y 11 no serían claras porque, al incluir referencias a modificaciones no especificadas, impedirían establecer la estructura concreta de los dominios coestimuladores incluidos en los CAR de la invención.

En relación con lo anterior, amablemente me permito señalar que la referencia a las posibles modificaciones fue eliminada de la antigua reivindicación 10 (nueva reivindicación 2), mientras que las reivindicaciones 6, 7 y 11 fue eliminada del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, amablemente solicito que la objeción al respecto sea retirada.

3.6 El examinador indica que el capítulo reivindicatorio no sería conciso, por cuanto incluye múltiples reivindicaciones independientes dirigidas al mismo objeto, esto es, por una parte, las reivindicaciones 1 y 22, y por otra parte, las reivindicaciones 44, 57, 66 a 71.

Frente a lo anterior, por favor tenga en cuenta que la antigua reivindicación 22 fue eliminada en el capítulo presentado junto al presente memorial. Por su parte, las reivindicaciones 57 y 66 a 71.

De esta forma, amablemente solicito que se dé por superada la objeción al respecto.

3.7 El examinador señala que las reivindicaciones 38, 44, 57, y 66 a 71 no serían claras y no presentarían sustento en la descripción porque no define el polipéptido o polinucleótido reclamado en términos de su secuencia.

Frente a lo anterior, amablemente me permito indicar que la antigua reivindicación 38 (nueva reivindicación 13) y la antigua reivindicación 44 (nueva reivindicación 19) fueron modificada para incluir las secuencias características del objeto reclamado. De otro lado, las reivindicaciones 57 y 66 a 71 no hacen parte del capítulo adjunto.

Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.

3.8 Por último, el examinador menciona que las reivindicaciones 1 a 3, 6, 7, 10, 11, 22 y 57 no serán claras porque emplean las expresiones "*al menos*", y "*no más*", que se consideran imprecisas o no limitativas.

Al respecto, por favor tenga en cuenta que los términos objetados no hacen parte del capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial. Por lo tanto, amablemente solicito que se retire dicha objeción.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

4. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

Al respecto me permito resaltar la drástica limitación realizada en cuanto al alcance de la presente solicitud, la cual ahora se refiere a receptores de antígenos quiméricos definidos en términos de la estructura aminoacídica de los dominios que lo conforman, que se ejemplifican en el clon 2F3 divulgado en la descripción.

De esta manera, la materia ejemplificada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

5. Unidad de Invención

El examinador reitera su objeción manifestando que la solicitud no cumpliría con el requisito de unidad de invención, pues el elemento común a las distintas invenciones reclamadas, un receptor de antígeno quimérico que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1, habría sido anticipado por el documento US2017183420. De este modo, el examinador indica que la presente invención se refiere a 6 grupos inventivos distintos.

Con respecto a lo anterior me permito recalcar que, sin que ello implique la renuncia a la materia eliminada, el solicitante ha decidido restringir el alcance del capítulo reivindicatorio de modo que ahora se relaciona únicamente con el primer grupo inventivo señalado por el examinador. Si bien el documento US2017183420 divulga un receptor de antígeno quimérico (CAR) que tiene especificidad por un antígeno tumoral tal como STEAP1, no divulga ni sugiere las características estructurales definidas en la nueva reivindicación 1.

De este modo, los receptores de antígeno quiméricos reivindicados comparten un concepto común inventivo que no había sido revelado previamente en los documentos del arte previo, y, por lo tanto, la solicitud cumple con los requerimientos según el Artículo 25 de la Decisión 486. Por lo tanto, respetuosamente solicito que se retire la objeción a este respecto.

6. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 22 a 65 carecerían de novedad a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento **D1** (US20170183420).

A este respecto, me permito resaltar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Es decir, de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, al invento en su totalidad y no a sus componentes de manera aislada.

Al respecto, considero pertinente recalcar que, para considerar que el objeto de la solicitud carece de novedad, se debe contemplar como mínimo los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención en estudio debe estar contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado del arte no debe centrarse o limitarse a los elementos de esta que son previamente conocidos, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto quiere decir que debe analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Lo anterior significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención está totalmente comprendida en el estado de la técnica, es decir, de forma individual en el documento D1, lo cual no sucede en este caso.

En particular, se hace notar que las reivindicaciones 22 a 37, 45 a 51 y 57 65 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio. Por su parte, las antiguas reivindicaciones 38 a 44 y 52 a 56 (que corresponden a las nuevas reivindicaciones 13 a 24) fueron modificadas de modo que ahora definen las secuencias específicas de la materia reclamada, ya sea directamente (nuevas reivindicaciones 13 y 19) o por dependencia (nuevas reivindicaciones 14 a 18 y 20 a 24).

En particular, el solicitante desea resaltar que el documento D1 no divulga un polipéptido o un polinucleótido como se define en las nuevas reivindicaciones, es decir, no enseña o sugiere las secuencias mencionadas en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto, teniendo en cuenta que el documento D1 no divulga de forma TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en las reivindicaciones de la presente solicitud, es posible concluir que esta sí cumple con el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

7. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 21 no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos **D1** (US20170183420) y **D2** (WO2018102795).

Con respecto, a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que *“se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta **no** contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues, tal como se mostrará más adelante, las enseñanzas del estado de la técnica representadas en

los documentos D1 y D2, no divulgan ni sugieren la invención con todas sus características técnicas, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

El análisis realizado por el examinador

El examinador señala que D1 es el documento más cercano a la reivindicación 1 ya que describe un receptor de antígeno quimérico (CAR) que tiene especificidad por un antígeno tumoral tal como STEAP1, el cual además se caracteriza por un dominio bisagra extracelular y un dominio transmembrana tal como CD8; y un dominio de señalización del receptor de células T intracelular tal como CD28 y CD3 zeta (Página 8, Párr. [0068] - (Página 20, Párr. [0184])).

El examinador admite que el receptor de antígeno quimérico (CAR) que tiene especificidad por un antígeno tumoral tal como STEAP1 divulgado en D1 presenta una estructura aminoacídica distinta a la de los receptores de la presente solicitud, en especial en lo que respecta a la CDR-H1.

No obstante, considera que no es posible asociar esta diferencia a un efecto técnico mejorado, pues, en su opinión, la reivindicación independiente no define un receptor de antígeno quimérico (CAR) que tiene especificidad por un antígeno tumoral tal como STEAP1 en términos de sus características técnicas esenciales

Además, el examinador considera que el documento D2 ya divulgaba un dominio de unión a antígeno que reconozca específicamente a STEAP1 y su inclusión en un receptor de antígeno quimérico para regular la actividad de STEAP1.

Por lo tanto, el examinador señala que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada, por la combinación de las enseñanzas de D1 y D2, a llegar a la materia reclamada en la presente solicitud.

En vista de lo anterior, me permito señalar mi desacuerdo con el examinador, toda vez que la materia definida en el nuevo capítulo reivindicatorio no podría derivarse de manera obvia a partir de la divulgación de los documentos D1 y D2, ya sean solos o en combinación.

La materia reclamada es inventiva sobre el estado de la técnica

La invención, según se define en el capítulo reivindicatorio modificado, se refiere a un receptor quimérico para antígeno que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1, un dominio coestimulador, y un dominio de activación que es un dominio de señalización de CD3 zeta, en donde la molécula de unión a antígeno comprende:

- a) una región variable de cadena pesada que comprende regiones determinantes complementarias ("CDRs") 1, 2 y 3 con secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90 y SEQ ID NO: 91, respectivamente, y una región variable cadena ligera que comprende las CDRs 1, 2 y 3 con secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95 y SEQ ID NO: 96, respectivamente; o
- b) una región VH de SEQ ID NO:88 y una región VL de SEQ ID NO:93

y un dominio coestimulador que es:

- un dominio coestimulador de CD28 que comprende una secuencia de:
 - SEQ ID NO: 2,
 - SEQ ID NO: 4, o
 - SEQ ID NO: 4 en combinación con SEQ ID NO: 6 o SEQ ID NO: 8;
- un dominio coestimulador de CD8 que comprende una secuencia de:
 - SEQ ID NO: 14, o
 - SEQ ID NO: 14 en combinación con SEQ ID NO: 8, o
 - SEQ ID NO: 14 en combinación con SEQ ID NO: 16;
- o un dominio coestimulador 4-1BB que comprende una secuencia de:
 - SEQ ID NO:16, o
 - SEQ ID NO:16 en combinación con SEQ ID NO:8, o
 - SEQ ID NO:16 en combinación con SEQ ID NO:14 y SEQ ID NO:8.

En particular, el solicitante desea resaltar que las Figuras 3 y 4, y los ejemplos 3 y 4, demuestra la actividad citolítica y la producción de citoquinas en células T-CAR que incluyen los receptores de antígenos quiméricos reclamados, así como la proliferación de dichas células T-CAR en respuesta a las células diana que expresan STEAP1. Por lo tanto, el efecto técnico asociado a los receptores de la presente invención está plenamente divulgado en la solicitud como fue presentada.

Ahora bien, es pertinente resaltar que ninguno de los documentos citados por el examinador presenta alguna sugerencia para incluir las secuencias específicas que caracterizan los receptores de la invención, ni mucho menos los efectos asociados a los mismos, por lo tanto, la materia reclamada no podría derivarse de manera obvia o evidente del estado de la técnica.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud es novedosa y no se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

8. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo cuenta con un número de reivindicaciones inferior que el presentado y estudiado anteriormente.

9. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La presente invención no se relaciona con materia exceptuada de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Artículo 20(d) de la Decisión 486;
- iii) La presente invención se relaciona con un único concepto inventivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486;
- iv) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486, y

- v) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

10. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veinticuatro (24) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un receptor quimérico para antígeno que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1, un dominio coestimulador, y un dominio de activación que es un dominio de señalización de CD3 zeta, en donde la molécula de unión a antígeno comprende:

a) una región variable de cadena pesada que comprende regiones determinantes de complementariedad ("CDRs") 1, 2 y 3 con secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90 y SEQ ID NO: 91, respectivamente, y una región variable cadena ligera que comprende las CDRs 1, 2 y 3 con secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95 y SEQ ID NO: 96, respectivamente; o

b) una región VH de SEQ ID NO:88 y una región VL de SEQ ID NO: 93

y un dominio coestimulador, en donde el dominio coestimulador es un dominio coestimulador de CD28 que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 4 en combinación con SEQ ID NO: 6 o SEQ ID NO: 8; o un dominio coestimulador de CD8 que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 14, o SEQ ID NO: 14 en combinación con SEQ ID NO: 8, o SEQ ID NO: 14 en combinación con SEQ ID NO: 16; o un dominio coestimulador 4-1BB que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 16, o SEQ ID NO: 16 en combinación con SEQ ID NO: 8; o SEQ ID NO: 16 en combinación con SEQ ID NO: 14 y SEQ ID NO: 8.

2. El receptor quimérico para antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el CD3 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 10.

3. Un polinucleótido que codifica el receptor quimérico para antígeno de la reivindicación 1.

4. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 3.

5. El vector de acuerdo con la reivindicación 4, que es un vector retroviral, un vector de ADN, un plásmido, un vector de ARN, un vector adenoviral, un vector asociado a adenovirus, un vector lentiviral, o cualquier combinación de los mismos.

6. Una célula inmunitaria que comprende el vector de la reivindicación 4.

7. La célula inmunitaria de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la célula inmunitaria es una célula T, linfocito infiltrante de tumor (TIL), célula NK, célula que expresa TCR, célula dendrítica o célula NK-T.

8. La célula inmunitaria de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la célula es una célula T autóloga.

9. La célula inmunitaria de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la célula es una célula T alogénica.

10. La célula inmunitaria de la reivindicación 6, en la que el vector se introduce en una célula que está aislada del cuerpo del paciente o que se cultiva a partir de una muestra tomada del cuerpo del paciente.

11. La célula inmunitaria de la reivindicación 6, en la que el vector se introduce en una célula que está aislada del cuerpo del donante o que se cultiva a partir de una muestra tomada del cuerpo del paciente.

12. Una composición farmacéutica que comprende una célula inmunitaria de la reivindicación 6.

13. Un polipéptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18, 20, 22, 24, o 26.

14. Un vector que codifica el polipéptido de la reivindicación 13.

15. Una célula inmunitaria que comprende el polipéptido de la reivindicación 14.

16. La célula inmunitaria de acuerdo con la reivindicación 15, en la que la célula inmunitaria es una célula T, linfocito infiltrante de tumor (TIL), célula NK, célula que expresa TCR, célula dendrítica o célula NK-T.

17. La célula T de la reivindicación 16, que es una célula T autóloga.

18. La célula T de la reivindicación 16, que es una célula T alogénica.

19. Un polinucleótido aislado que codifica un receptor quimérico para antígeno (CAR) o un receptor de células T (TCR) que comprende una molécula de unión a antígeno que se une específicamente a STEAP1, en donde el polinucleótido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 17, 19, 21, 23 o 25.

20. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 19.

21. Una célula inmunitaria que comprende el vector de la reivindicación 20.

22. La célula inmunitaria de la reivindicación 21, en la que la célula inmunitaria es una célula T, linfocito infiltrante de tumor (TIL), célula NK, célula que expresa TCR, célula dendrítica o célula NK-T.

23. La célula T de la reivindicación 22, que es una célula T autóloga.

24. La célula T de la reivindicación 22, que es una célula T alogénica.

COMPROBANTE

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	BANCO GNB SUDAMERIS	98393395	227491465	19/10/2023 08:28:43-a.m.

Razón Social: **SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Usuario Pagador: **66783790**

Descripción del Pago: **SIPI PSE**

Dirección IP: **186.30.16.97**

Total Pagado **\$ 196,000.00**

Descripción	Cantidad	Valor Pagado	Valor Servicio
SIPI PSE	1	\$ 196,000.00	COP\$ 196,000.00

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	BANCO GNB SUDAMERIS	98393395	227491465	19/10/2023 08:28:43-a.m.

Número Id del Pagador

66783790

Identificador de Pago

3417688

Nombre y Apellidos Pagador

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

Tipo de Documento Empresa R

NN

Numero de Factura

1050743

Tipo de Documento Pagador

CC

Numero Id Empresa R

28279

Nombre Empresa R

AMGEN INC