

P-2019/3295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0003430**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. **3099** notificado electrónicamente el 22 de febrero de 2024, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual oportunamente solicité prórroga el pasado 20 de mayo, 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 veintiún (21) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 25 de agosto de 2023. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- Se eliminó la referencia a sustituciones en la reivindicación 7.
- Se eliminó la expresión "*una cantidad eficaz*" de la reivindicación 21.

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. 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:

- 2.1** El examinador señala que la reivindicación 7 no es clara porque menciona que la proteína de fusión comprende una sustitución de la lisina C-terminal de la región Fc, pero no define el aminoácido sustituyente.

A pesar de que el solicitante no comparte la opinión del examinador, la reivindicación 7 fue modificada eliminando la referencia a sustituciones. Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.

- 2.2** De otro lado, el examinador sostiene que la reivindicación 21 no es clara porque considera que la expresión "*una cantidad eficaz*" es una referencia implícita a un método de tratamiento, toda vez que la descripción de la solicitud asocia dicha expresión a la administración a un sujeto.

Nuevamente sin conceder validez a las objeciones del examinador, y únicamente con la intención de avanzar en el trámite de la solicitud, el solicitante ha decidido eliminar la expresión objetada por el examinador.

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.

3. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que las reivindicaciones 1 a 21 actualmente presentadas no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas del documento **D1** (WO 2014/153111).

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 el documento D1, 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 una muteína de IL-2 una muteína de IL-2 que comprende la SEQ ID NO: 1 con las sustituciones V91K y C125A, donde la muteína comprende una sustitución seleccionada de: H16E, H16Q, L19K, D20R, D20K, D20H, D20Y, M23H, D84K, D84H, S87Y, N88D, N88K, N88I, N88H, N88Y, V91N, V91K, V91H, V91R, I92H, E95K, E95R, E95I.

El examinador admite que la muteína de IL-2 divulgada en D1 no presenta una mutación seleccionada de L12G, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19G, L19T, L19V, D20F, D20G, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, V91S, I92K, e I92R, que caracterizan las muteínas de la invención.

No obstante, considera que no es posible asociar esta diferencia a un efecto técnico diferente al ya proporcionado por D1, pues, en su opinión, no todas las mutaciones reclamadas permiten activar de manera diferencial las células T reguladoras (Figs. 18, 19 y 23).

Además, el examinador considera que la activación diferencial de células T reguladoras en relación con otras células T o NK ya había sido prevista en el documento D1; específicamente en relación con las mutaciones H16E, D84K, V91N, V91K y V91R, que estimularon el crecimiento de Treg de forma similar a la IL-2 de tipo silvestre y fueron

10 veces menos potentes para estimular otras células T o 100 veces menos potentes en células NK.

Por lo tanto, el examinador señala que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: ¿Cómo modificar la muteína de IL-2 conocida en D1 para proporcionar otra muteína alternativa?

Además, el examinador indica que el incluir sustituciones alternativas en las posiciones L19, D20, M23, D84, S87, V91 o I92 de una muteína de IL-2, ya está divulgado en el mismo documento D1 que se refiere a la identificación de mutaciones de señalización con base en la disminución predicha de la energía libre de unión entre la muteína y el receptor de IL-2 (IL-2R), la cual se calculó mediante el algoritmo computacional EGAD. Asimismo, el examinador asegura que D1 menciona que se pueden realizar sustituciones conservativas tales como Tyr (Y) a Trp (W) o Phe (F); Lys (K) a Arg (R), Gln (Q) o Glu (E); His (H) a Asn (N) o Gln (Q).

Teniendo en cuenta lo anterior, el examinador concluye que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las sustituciones conservativas del D1 (Ej. D20Y a D20F o D20W; D84K a D84E o D84Q) en las muteínas de IL-2 allí divulgadas, para así llegar al objeto de la reivindicación 1.

Al respecto, me permito señalar mi desacuerdo con el examinador, toda vez que la materia definida en el capítulo reivindicatorio adjunto no podría derivarse de manera obvia a partir de la divulgación del documento D1, ya sean solo o en combinación.

Las características de la materia reclamada

La invención, según se define en el capítulo reivindicatorio, se refiere a una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana, caracterizada porque:

- Comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de: L12G, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19G, L19T, L19V, D20F, D20G, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, V91S, I92K, e I92R, o
- la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada de: L12G, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19G, L19T, L19V, D20F,

D20G, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, V91S, I92K, e I92R,

El Ejemplo 13 de la descripción muestra que se identificó que las mutaciones reclamadas son capaces de atenuar la unión a IL-2R β y la fuerza de señalización de IL-2R. El proceso utilizado para ello consistió en un análisis basado en la estructura de la interfaz de unión, seguido de pruebas celulares y funcionales. Específicamente, los inventores llegaron a la invención reclamada solo después de un análisis en múltiples etapas que incluía los siguientes pasos:

- (i) Preparar la estructura de complejo de IL-2 con sus receptores y optimizarla para cálculos energéticos,
- (ii) Identificar los residuos de la interfaz entre IL-2:IL-2R β para la mutación con los otros diecinueve aminoácidos de ocurrencia natural,
- (iii) Realizar cálculos energéticos mutacionales utilizando dos algoritmos computacionales diferentes y comparar los resultados,
- (iv) Seleccionar las muteínas candidatas basadas en criterios que tienen en cuenta los valores energéticos calculados, la conformación de los aminoácidos y la experiencia previa de los inventores en el campo,
- (v) Identificar qué mutaciones candidatas logran la deseada atenuación parcial de la señalización mediante pruebas en células T y células donantes de PBMC.

Este proceso representa un análisis complejo y difícil que no sólo involucra varios programas altamente especializados, sino también la experiencia de los inventores y pruebas experimentales. El éxito de este proceso se ilustra en las FIGS. 16A y 16B, que muestran que las muteínas de IL-2 reclamadas tienen una gama de efectos atenuados en la señalización de pSTAT5. Como se señala en el Ejemplo 13, *"debido a que Treg responde preferiblemente a tales muteínas de IL-2 atenuadas, como se muestra anteriormente, este panel puede usarse para definir los límites superior e inferior de la señalización de IL-2R β que dan como resultado una selectividad Treg óptima"* Ver página 157 de la descripción.

La divulgación de D1 no hace obvia la materia reclamada

Visto lo anterior, el solicitante desea presentar argumentos técnicos que demuestran que, aun cuando D1 mencione mutantes de IL-2 con mutaciones particulares, esto no significa que una persona normalmente versada en la materia habría llegado a las

muteínas reclamadas, ni mucho menos que habría podido esperar que dichas muteínas tuviesen el efecto técnico mostrado en la solicitud.

Como se demuestra de la descripción, los inventores buscaron diseñar e identificar muteínas de IL-2 que induzcan la señalización del receptor IL-2 en un rango de niveles deseado (ver Ejemplo 13). Este tipo de ingeniería de precisión requiere un trabajo significativo (e inventivo), ya que es necesario generar las alteraciones adecuadas en las posiciones correctas para obtener el efecto deseado, a saber, una atenuación parcial, pero no completa, de la interacción receptor-ligando a diferentes niveles.

Por lo tanto, en comparación con D1, ***el problema técnico a resolver en la presente solicitud se relaciona con proporcionar una serie de alteraciones que atenúen parcialmente la unión a IL-2R β y la fuerza de señalización de IL-2R a diversos grados***. Es decir, la presente invención proporciona un avance significativo que va más allá del problema técnico sugerido por el examinador de simplemente proporcionar "*una muteína alternativa*".

En concreto, el solicitante mantiene que la divulgación de D1 no habría sido suficiente para guiar a la persona normalmente versada en la materia hacia el problema mencionado en el párrafo anterior, ni mucho menos hacia la solución mediante la invención reclamada. Sobre las enseñanzas concretas del documento D1 citadas por el examinador, el solicitante desea resaltar lo siguiente:

Sobre el ejemplo 3 de D1

En primera medida el examinador se refiere a las muteínas de IL-2 reveladas en el Ejemplo 3 de D1. El Ejemplo 3 revela un panel específico de muteínas de IL-2 con las siguientes sustituciones: H16E, H16Q, L19K, D20R, D20K, D20H, D20Y, M23H, D84K, D84H, S87Y, N88D, N88K, N88I, N88H, N88Y, V91N, V91K, V91H, V91R, I92H, E95K, E95R, o E95I. D1 declara que el "objetivo" de obtener estas muteínas de IL-2 era "*identificar muteínas con agonismo similar o ligeramente más potente que las de la serie N88D*" (Ver último párrafo de la página 38 de D1). El Ejemplo 3 no sugiere hacer alteraciones adicionales a las mutaciones específicas mencionadas, y mucho menos señala cuáles deberían ser dichas sustituciones para modificar la unión a IL-2R β y la fuerza de señalización de IL-2R en diversos grados. En contraste, las FIGS. 16A y 16B de la presente solicitud muestran que las muteínas de IL-2 actualmente reclamadas tienen una gama de efectos en la señalización de IL-2 que difieren de los de N88D.

Por lo tanto, si bien en las páginas 38-39 de D1 se proporciona un método para identificar muteínas de IL-2 basadas en la energía libre, su metodología se dirige únicamente a encontrar muteínas "*similares*" a N88D. Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia no recurriría a tal método para identificar muteínas de IL-2 con una variedad de efectos en la señalización de IL-2 que difieren de los asociados a N88D.

Sobre las mutaciones conservadoras mencionadas en D1

En su análisis, el examinador también citó una sección de D1 (p. 11, líneas 1-5, y Tabla 1) que discute mutaciones "conservadoras" de aminoácidos. Dicha discusión no está relacionada con la divulgación de muteínas de IL-2 en el Ejemplo 3 de D1, sino que es parte de una discusión general sobre enfoques para preparar variantes de proteínas. D1 no conecta esta discusión general con las muteínas de IL-2 del Ejemplo 3. E incluso si estuviera conectada, la persona normalmente versada no tendría razones para aplicar esta guía para obtener muteínas de IL-2 con una variedad de funciones (es decir, para anticipar el efecto técnico de la invención). Por el contrario, D1 afirma que las mutaciones conservadoras "*típicamente exhibirán la misma actividad biológica cualitativa*" (Ver página 12 de D1).

Por lo tanto, D1 no proporciona una divulgación suficiente para guiar a una persona normalmente versada en la materia hacia una solución al problema técnico objetivo de la presente solicitud.

El análisis realizado falla en la aplicación del método problema-solución

Por último, respetuosamente me permito referirme a las disposiciones del numeral 4.7.4.1 relativo al "Método 'problema-solución'" de la *Guía para el examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad* publicada por la Superintendencia de Industria y Comercio, se indica que:

"Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valores y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva ("hindsight" o "a posteriori"), el examen relaciona la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método "problema-solución". Este consta de las siguientes etapas:

- Identificar el estado de la técnica más cercano a la invención reivindicada (...)
- Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica más cercano (...)
- Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial (...)
- Deducir el problema técnico objetivo (...)
- Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica más cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia,

*Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica, en su conjunto, hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría** indicar, sino que **indicaría**) a la persona versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, **de la forma reivindicada**, sin realizar una actividad inventiva.*

Si la respuesta es afirmativa, la Invención se considera obvia, y por tanto se concluye que no tiene nivel inventivo. Pero, si la respuesta es negativa, la invención no es obvia y se considera que tiene nivel inventivo” (énfasis fuera del texto).

De una lectura cuidadosa del Oficio No. 3099, es posible notar que el examinador no proporciona ninguna evidencia que demuestre que la persona normalmente versada en la materia seleccionaría (no que *podría* seleccionar, sino que *seleccionaría*) específicamente las mutaciones de las muteínas reclamadas, para así llegar a la materia tal como se definen en el capítulo reivindicatorio adjunto al presente documento.

Al respecto es importante resaltar que, tal como ha sido reconocido en el Manual andino de patentes¹, el examinador tiene la carga de demostrar que la materia reclamada es obvia, en este caso, el examinador debe demostrar que una persona normalmente versada seleccionaría las mutaciones reclamadas, es decir, el análisis debería exponer cómo dicha persona habría llegado a la materia reclamada a partir de las enseñanzas del documento citado, lo cual no ocurre en el presente caso.

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

¹ Manual Andino de Patentes pág. 185-186.

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.

4. 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 el mismo número de reivindicaciones que el presentado anteriormente.

4. 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 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
- iii) 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.

5. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veintiún (21) 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. Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana, caracterizada porque comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de: L12G, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19G, L19T, L19V, D20F, D20G, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, V91S, I92K, e I92R y estimula células T reguladoras en relación con otras células T o células NK, tanto en ensayos *in vitro* y en ratones humanizados (ratones NSG reconstituidos con células madre hematopoyéticas CD34+).

2. La muteína de IL-2 humana de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada de: L12G, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19G, L19T, L19V, D20F, D20G, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, V91S, I92K, e I92R.

3. La muteína de IL-2 humana de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada de: D20G, D20W, D84A, D84S, I92K, I92R, L19T, y V91S.

4. Una proteína de fusión Fc que comprende un Fc y la muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

5. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el Fc es un Fc de IgG1 humana.

6. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque la IgG1Fc humana comprende una o más mutaciones que

alteran la función efectora de dicha Fc, en donde la IgG1 humana comprende una sustitución en N297, y en donde la sustitución en N297 es N297G.

7. La proteína de fusión Fc de la reivindicación 5 o 6, caracterizada porque comprende una delección de la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana.

8. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana se elimina.

9. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-8, caracterizada porque un enlazador conecta las porciones de muteína Fc y IL-2 humana de dicha proteína.

10. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el enlazador es GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT (SEQ ID NO: 6), o YGNGT (SEQ ID NO: 7).

11. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-10, caracterizada porque la muteína de IL-2 comprende además una adición, sustitución o delección de aminoácidos que altera la glicosilación de dicha proteína de fusión Fc cuando se expresa en células de mamífero.

12. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la muteína de IL-2 comprende una sustitución T3 o S5.

13. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-12, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende un dímero Fc.

14. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende dos muteínas de IL-2.

15. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende una única muteína de IL-2.

16. Un ácido nucleico aislado que codifica la muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o la proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-15.

17. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 16 unido operativamente a un promotor.

18. Una línea celular hospedera que comprende el ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 16.

19. La línea celular hospedera de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque el ácido nucleico aislado está unido operativamente a un promotor.

20. Un método para preparar una muteína de IL-2 humana o proteína de fusión Fc, caracterizado porque comprende cultivar una línea celular hospedera de conformidad con la reivindicación 19 en condiciones en las que dicho promotor se expresa y recolectar la muteína de IL-2 humana o la proteína de fusión Fc a partir de dicho cultivo.

21. Un método *in vitro* para aumentar la relación de células T reguladoras (Tregs) a células T no reguladoras dentro de una población de células T, caracterizado porque comprende poner en contacto la población de células T con una muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-15.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0003430
Recibo: 24-52660
Fecha: 05/07/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 987899
CUS: 756295530

Patente PCT

MUTEÍNAS DE INTERLEUQUINA 2 (IL-2) HUMANA PARA LA EXPANSIÓN DE CÉLULAS T REGULADORAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000