

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2018/0002471**. Solicitud de patente de invención a favor de **ALX ONCOLOGY INC.** Título: **“CONSTRUCTOS DE ANTICUERPOS CON UN DOMINIO SIRP-ALFA Y SUS VARIANTES”**.

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 4891 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 19 de junio de 2019.

1. Reivindicaciones relativas a un uso

Teniendo en cuenta la sugerencia del examinador, las anteriores reivindicaciones 13 – 17 fueron canceladas del pliego reivindicatorio, de manera que se considera superada la objeción sobre estas.

2. Reivindicaciones

Inicialmente, me permito señalar que el pliego reivindicatorio ha sido modificado, de forma tal que aquí se presenta un total de 11 reivindicaciones que cumplen con todos los requisitos de claridad, concisión y suficiencia de acuerdo con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

Ahora bien, en cuanto a la objeción sobre la reivindicación 1, me permito aclarar que esta fue modificada para eliminar la referencia a la SEQ ID NO: 48, de manera tal que el la variante D1 SIRP- α del polipéptido se define mediante las características de la anterior reivindicación 2, es decir, mediante la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 78 – 85, razón por la que consideramos que dicha definición es completamente clara, concisa y se encuentra debidamente soportada en la descripción de la presente solicitud. Adicionalmente, respecto a la definición de la variante Fc me permito indicar que la característica definida en el anterior numeral (iv) fue eliminada de la reivindicación 1, por lo cual, consideramos superada la objeción sobre esta. En este sentido, es importante resaltar que el polipéptido se encuentra claramente definido mediante la estructura que se revela en la descripción, es decir, las secuencias completas de aminoácidos de las variantes que la caracterizan, esto, teniendo en cuenta una adecuada generalización de la materia mencionada en la descripción de esta solicitud. Por lo tanto, de manera respetuosa solicitamos que se retire la objeción sobre la reivindicación 1.

Por otra parte, me permito señalar que la anterior reivindicación 6 (nueva reivindicación 5) fue modificada de manera que se eliminaron las expresiones “menor que” y “opcionalmente menor que”, definiendo así que la variante SIPR- α D1 se une a CD47 con una K_D de “(a) 1×10^{-8} M o menos, (b) 1×10^{-9} M o menos, o (c) 1×10^{-10} M o menos”. Por lo tanto, consideramos que esta reivindicación es completamente clara y, en consecuencia, de manera respetuosa solicitamos que se retire la objeción sobre esta reivindicación.

Adicionalmente, respecto a la objeción sobre la anterior reivindicación 10 (ahora nueva reivindicación 9), me permito señalar que el término “célula hospedadora” fue modificado y en su lugar, se utiliza “una línea celular”, de acuerdo con la sugerencia del examinador. En vista de esto, consideramos que la nueva reivindicación 9 es completamente clara, puesto que puede distinguirse de un objeto no patentable. Por lo tanto, respetuosamente solicitamos que se retire la objeción sobre esta reivindicación.

Finalmente, en cuanto a la objeción sobre el método de la anterior reivindicación 11 (nueva reivindicación 10), me permito señalar que este fue modificado de manera que se aclara que es un método *in vitro*, de acuerdo con la sugerencia del examinador. Por este motivo, de manera respetuosa solicitamos que se retire la objeción sobre la nueva reivindicación 10.

3. Descripción

Ahora bien, en cuanto a la objeción sobre la descripción de la presente solicitud, de manera respetuosa me permito reiterar que la reivindicación 1 ha sido modificada de manera que se eliminó la referencia a la SEQ ID NO:48 y se incluyeron las características mencionadas en la anterior reivindicación 2, es decir, que la variante D1 SIRP- α del polipéptido tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 78 – 85. Adicionalmente, considero pertinente reiterar que para la definición de variante Fc, se eliminó la referencia a la anterior característica enumerada como (iv), razón por la que tal como se define el polipéptido en el presente pliego reivindicatorio, se cumple el requerimiento de suficiencia en la descripción tal como se dicta en el artículo 28 de la Decisión 486.

Además, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción relacionada con la falta de suficiencia relacionada con la definición del segundo dominio (b), específicamente con la característica (i) referida a una región IgG1 con las mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, puesto que, si bien la descripción menciona que se genera una pérdida total de unión a los receptores Fc γ estudiados, lo cual eliminaría la fagocitosis (Pág. 301, líneas 19-22), esta corresponde a una característica deseada para el polipéptido, puesto que se eliminaría la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Por esta razón, es evidente que, al definir dicha característica, la descripción divulga de manera suficientemente completa la invención aquí reclamada y, en consecuencia, respetuosamente solicitamos que se retire la objeción sobre la descripción de la esta solicitud.

4. Nivel inventivo

De manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre el nivel inventivo del polipéptido de la presente solicitud, puesto que, contrario a las afirmaciones del examinador, el polipéptido aquí reclamado no podría haber sido desarrollado a partir de las enseñanzas y/o sugerencia de los documentos D1 y D2 solos o en combinación, como se explica a continuación.

En primera medida, considero pertinente señalar que en la presente solicitud se divulgan proteínas de fusión SIRPα-Fc como agentes anticancerígenos altamente efectivos dirigidos a la vía CD47, de hecho, en la descripción se demuestra que los polipéptidos reclamados se unen específicamente a CD47 con afinidades picomolares y bloquean la unión de SIRPα de tipo salvaje a CD47 en las células, como se muestra a continuación:

SEQ ID NO:	CD47 humano K _D (M)
2	0,5 x 10 ⁻⁶
53	4,5 x 10 ⁻¹⁰
54	2,7 x 10 ⁻⁹
55	6,2 x 10 ⁻¹⁰
56	2,0 x 10 ⁻¹⁰
57	3,6 x 10 ⁻¹⁰
58	1,6 x 10 ⁻¹⁰
59	1,4 x 10 ⁻⁸
60	3,8 x 10 ⁻¹⁰
61	3,8 x 10 ⁻¹⁰
62	1,3 x 10 ⁻¹⁰
63	8,9 x 10 ⁻¹¹
64	5,45 x 10 ⁻⁹
65	8,00 x 10 ⁻¹⁰
66	4,70 x 10 ⁻¹⁰
67	2,06 x 10 ⁻¹⁰
68	2,51 x 10 ⁻¹⁰
69	2,40 x 10 ⁻⁹
71	4,94 x 10 ⁻⁹
72	7,38 x 10 ⁻¹⁰
73	4,48 x 10 ⁻¹⁰
74	2,76 x 10 ⁻¹⁰
75	1,33 x 10 ⁻⁹
76	7,41 x 10 ⁻⁹
77	1,14 x 10 ⁻¹⁰
78	1,44 x 10 ⁻¹¹
79	2,17 x 10 ⁻¹⁰
80	4,72 x 10 ⁻¹¹
85	1,19 x 10 ⁻¹⁰

SEQ ID NO:	K _D (M)
96	3,51 x 10 ⁻¹¹
97	1,09 x 10 ⁻⁹
98	8,73 x 10 ⁻¹¹
99	8,95 x 10 ⁻¹⁰
100	1,79 x 10 ⁻⁹
101	8,90 x 10 ⁻¹⁰
102	3,79 x 10 ⁻¹⁰
103	2,56 x 10 ⁻¹⁰
104	9,19 x 10 ⁻¹¹
105	3,16 x 10 ⁻¹¹
106	8,11 x 10 ⁻¹⁰
107	2,19 x 10 ⁻¹¹
108	4,78 x 10 ⁻¹⁰
109	2,15 x 10 ⁻⁹
110	6,53 x 10 ⁻¹⁰
111	3,15 x 10 ⁻¹⁰
112	2,22 x 10 ⁻¹⁰
113	1,32 x 10 ⁻¹⁰
114	3,43 x 10 ⁻¹¹
115	4,98 x 10 ⁻¹⁰
135	3,46 x 10 ⁻⁹
136	1,19 x 10 ⁻¹⁰

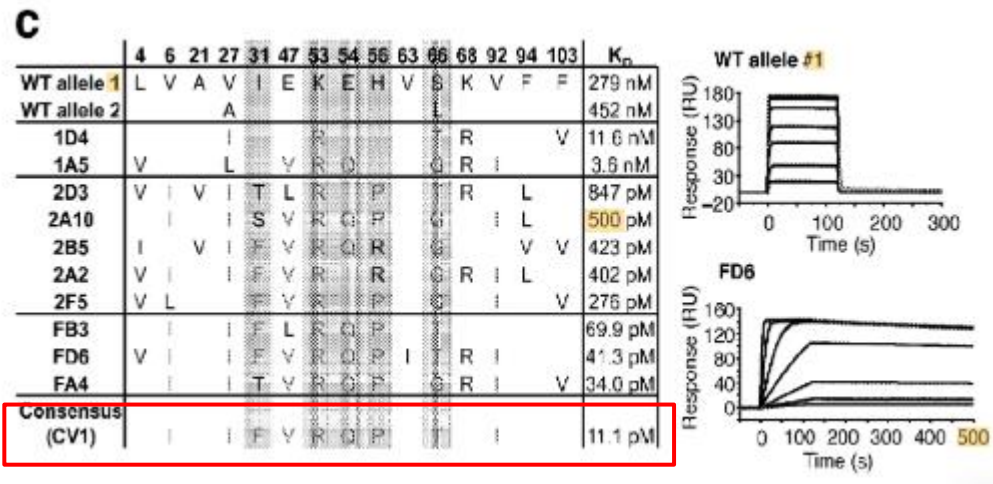
(Descripción, Tablas 16 y 22)

Adicionalmente, Kauder et al en su artículo de investigación “ALX148 blocks CD47 and enhances innate and adaptive antitumor immunity with a favorable safety profile” (anexo a este memorial) menciona que la afinidad de ALX148 (un polipéptido ejemplar de la presente solicitud) tiene una afinidad por CD47 humano de 140 pM, mientras que la afinidad del SIRPα por CD47 humano es aproximadamente 1μM; por lo tanto, resulta evidente que ALX148 representa un incremento dramático en la afinidad por CD47 humano (página 11), reafirmando así la información proporcionada en las tablas 16 y 22 de la descripción de la presente solicitud.

Ahora bien, teniendo en cuenta que el documento D1 fue reconocido como el documento del estado del arte más cercano a la invención reclamada, resulta adecuado enfatizar en las diferencias de los polipéptidos de fusión SIRPα-Fc aquí reivindicados respecto a los polipéptidos del documento D1. En este sentido, por ejemplo, la primera diferencia que se puede nombrar corresponde a que las variantes del dominio SIRP-α D1 descritas en el documento D1 comprenden cada una entre 9 y 12 mutaciones de sustitución en comparación con el dominio SIRP-α D1 de tipo salvaje. Por el contrario, las variantes del dominio SIRP-α D1 aquí reclamadas de secuencia SEQ ID NOs:78-85 comprenden solo entre 5 y 9 sustituciones, manteniendo una alta afinidad por el CD47 humano. Una segunda diferencia corresponde a que todas las variantes de dominio SIRP-α D1 de la presente solicitud comprenden la sustitución N80A, sustitución que no se menciona ni se sugiere en el documento D1. Una tercera diferencia, corresponde a que, a diferencia de los polipéptidos definidos en el documento D1, la presente invención comprende variantes de Fc que tienen mutaciones que reducen la unión a los receptores de Fcγ y complementan a C1q.

Estas diferencias, contrario a las afirmaciones del examinador, evidencian amplios efectos técnicos y ventajas sobre los polipéptidos divulgados en el documento D1, efectos y ventajas que se enumeran a continuación:

- i) El hecho de presentar menos sustituciones en las secuencias de dominio D1 de SIRP-α hace que se mantenga una alta afinidad por el CD47 humano, en contraste con las enseñanzas del documento D1, puesto que, como se muestra en la Figura 1C del dicho documento, la variante CV1 es la que tiene la mayor afinidad por el CD47 humano de todas las variantes descritas en D1.



(figura 1C, documento D1)

En este sentido, es importante resaltar que la variante CV1 corresponde a la SEQ ID NO: 77 de la presente solicitud. En vista de esto, como se puede observar en la tabla 16 de la presente solicitud, las variantes del dominio SIRP- α D1 de SEQ ID NOs: 78-80 y 85 se unen a CD47 humano con afinidades similares o superiores a las de la variante CV1 del documento D1.

- ii) Dado que las variantes del dominio SIRP- α D1 reivindicadas contienen menos sustituciones, pueden ser menos inmunogénicas después de la administración que las variantes del dominio SIRP- α D1 divulgadas en el documento D1.
- iii) La mutación N80A puede "minimizar o anular la glucosilación parcial" que "confiere un beneficio funcional de aumentar la homogeneidad asociada con los polipéptidos variantes SIRP- α D1" (Descripción, párrafo [0343]). Por lo tanto, es claro que la sustitución N80A no sugerida ni prevista en el documento D1 elimina una glucosilación sitio en el dominio SIRP- α D1 permitiendo así la producción de una proteína terapéutica más uniforme después de la fabricación.
- iv) Como se muestra en el ejemplo 6 y, específicamente, en la Tabla 21 de la presente solicitud, las variantes Fc que comprenden las mutaciones mencionadas en la reivindicación 1 muestran una unión significativamente reducida a los receptores Fc γ CD16a (Fc γ RIIIa), CD32a (Fc γ RIIa), CD32b/c (Fc γ RIIB/C) y CD64 (Fc γ RI) en comparación con sus contrapartes de tipo salvaje.

Descripción de FC	CD16a	CD32a	CD32b/c	CD64
IgG1	370 nM	400 nM	2000 nM	0.004 nM
IgG1_AAA	-	2300 nM	-	8000 nM
IgG1_N297A	-	-	-	150 nM
IgG1_AAA_N297A	-	-	-	-
IgG2	-	420 nM	-	700 nM
IgG2_A330S, P331S	-	390 nM	-	900 nM
IgG2_N297A	-	-	-	-
IgG2_A330S, P331S,N297A	-	-	-	-
IgG4	4100 nM	720 nM	710 nM	1 nM
IgG4_S228P	3000 nM	810 nM	850 nM	1 nM
IgG4_S228P, L235E	2400 nM	1200 nM	1100 nM	60 nM
IgG4_S228P, E233P, F234V, L235A, delG236	-	1600 nM	-	2100 nM

(Descripción, Tabla 21)

De manera similar, en el ejemplo 7 y, específicamente en la figura 14 de la presente solicitud se puede observar que las variantes Fc que comprenden las mutaciones mencionadas en la reivindicación 1 exhiben una unión significativamente reducida a C1q en comparación con sus contrapartes de tipo salvaje.

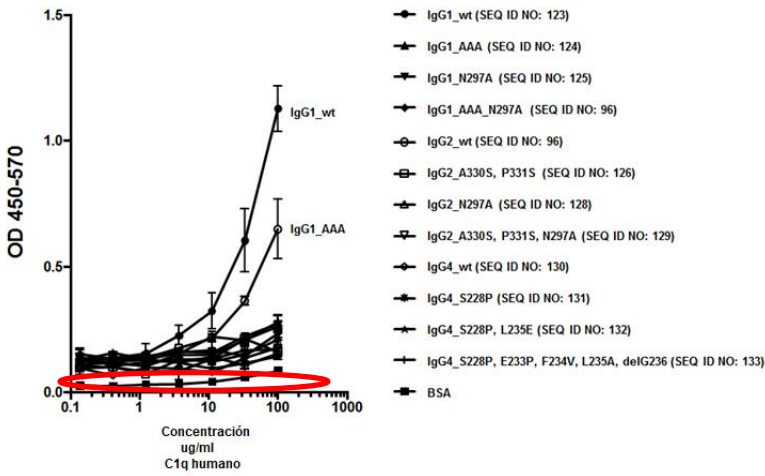
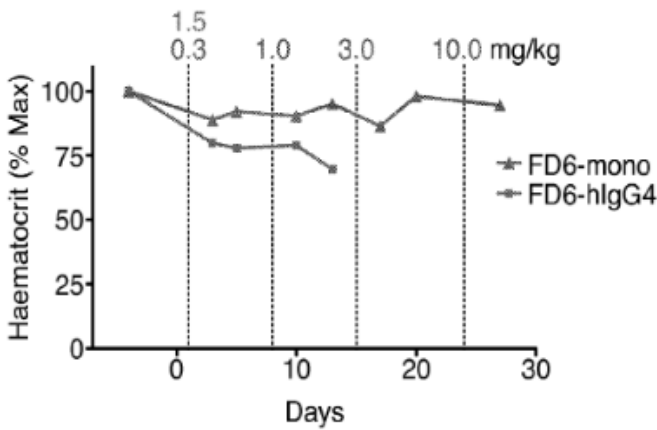


FIG. 14

v) Adicional al hecho de que los polipéptidos de fusión variantes Fc variante-Fc SIRP- α reclamados se unen específicamente a CD47 con afinidades picomolares y bloquean la unión de SIRP- α de tipo salvaje a CD47, se evidenció que los polipéptidos aquí reclamados no inducen hemaglutinación. En contraste, las variantes de SIRP α -Fc descritas en el documento D1 muestran toxicidad para los glóbulos rojos *in vivo*.

Al respecto, la Figura 12 de dicho documento muestra que la administración de incluso una sola dosis baja (1,5 mg / kg) del polipéptido de fusión SIRP α -Fc a un mono cynomolgus produjo una caída sustancial en los glóbulos rojos.



(Descripción, Figura 12)

Como se describe en el párrafo [0022] del documento D1, "la toxicidad moderada sobre los glóbulos rojos se observó como una caída en el hematocrito tras el tratamiento con FD6-hlgG4". Por lo tanto, es claro que la hemaglutinación es un efecto secundario adverso derivado del uso de los polipéptidos de fusión SIRP α -Fc divulgados en el documento D1.

vi) Adicionalmente, es importante señalar que se han evidenciado problemas de toxicidad similares en otras posibles terapias dirigidas a CD47. Por ejemplo, Ansell et al (anexo a este memorial) describen un ensayo clínico de fase I de TTI-621 (un polipéptido de fusión SIRP α -Fc que se dirige a CD47), en el cual se observó que 4/5 (80%) de los pacientes que recibieron dosis de 0.3 mg / kg desarrollaron trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (página 2); además, en dicho

documento se declara que "la dosis de 0.3 mg/kg se asoció con una toxicidad reversible y limitante de la dosis", y concluye que esta "trombocitopenia dependiente de la dosis probablemente se debió al aumento del aclaramiento fagocítico de las plaquetas".

Por el contrario, los polipéptidos de fusión SIRP α -Fc aquí reclamados no dan como resultado dicha toxicidad. Como se puede observar en el ejemplo 13 y la figura 11 de la presente solicitud, los polipéptidos SIRP α -Fc reclamados "demostraron hemaglutinación reducida o eliminada" en todas las concentraciones ensayadas. Esto en contraste con el anticuerpo anti-CD47 B6H12, que causaba hemaglutinación a concentraciones entre 8 y 63 nM.

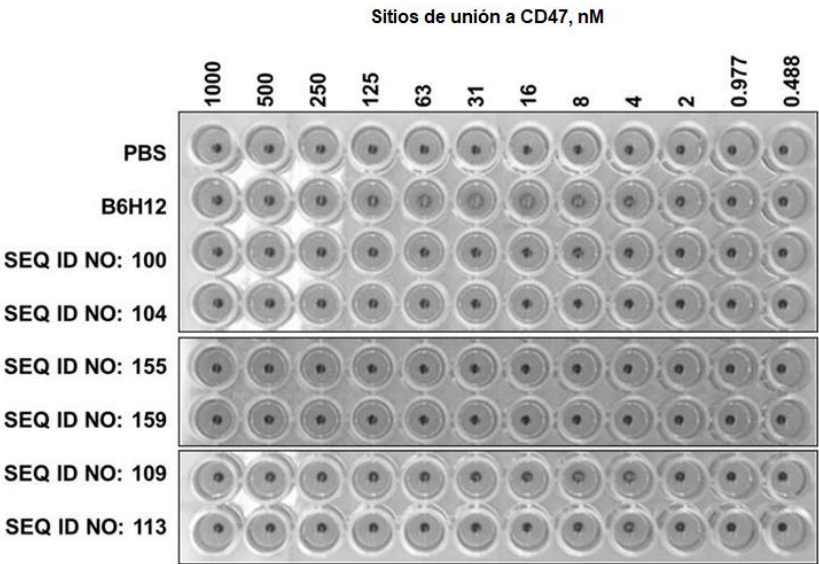
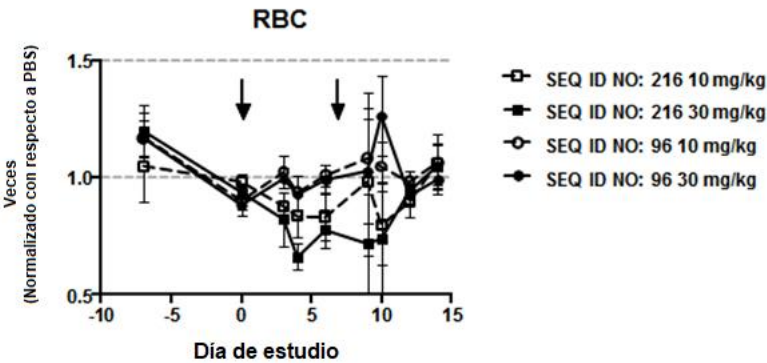


FIG. 11

Además, en el ejemplo 19 y, específicamente en la Figura 20 de la presente solicitud se muestra que los ratones tratados con una proteína de fusión que comprende SIRP- α y una Fc IgG1 de tipo salvaje demostraron disminuciones dependientes de la dosis en los recuentos de glóbulos rojos, mientras que los ratones tratados con una variante Fc SIRP- α D1 del péptido fusión que comprende las mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, como aquí se reclama, "dio como resultado recuentos de glóbulos rojos similares al control tratado con PBS".

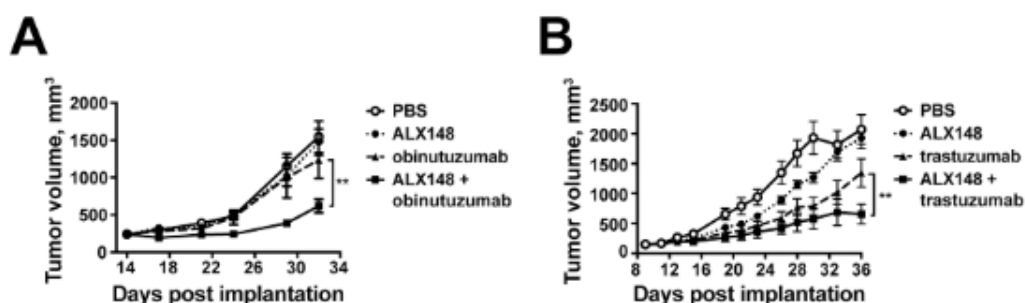


(Descripción, figura 20)

Por lo tanto, es evidente que las construcciones variantes SIRP- α Fc reclamadas y definidas en esta solicitud exhiben una toxicidad disminuida de los glóbulos rojos.

Esto, adicionalmente se encuentra respaldado por los datos proporcionados en los artículos de Alexo Therapeutics (anexo a este memorial) y el citado artículo de Kauder et al., como se expone a continuación.

Como mencionan Kauder et al, la proteína de fusión variante Fc SIRP- α D1 ejemplar ALX148 "no indujo hemaglutinación a ninguna concentración probada *in vitro* ensayos con eritrocitos humanos" y " los ratones a los que se les administró 30 mg/kg de ALX148 mostraron niveles de glóbulos rojos (RBC), plaquetas y glóbulos blancos (WBC: linfocitos, monocitos y granulocitos) que fueron similares a la línea de base previa a la dosis" (página 14). Además, ALX148 no tuvo ningún efecto sobre los parámetros de las células sanguíneas en monos cynomolgus que recibieron inyecciones intravenosas semanales de ALX148 a dosis de 10, 30 y 100 mg/kg durante 4 semanas consecutivas (páginas 24 – 25). Dicho documento de respaldo indica también que "[N]o se observó toxicidad o hallazgos adversos relacionados con el bloqueo de CD47 por ALX148 en observaciones clínicas, pesos corporales, exámenes oftálmicos, análisis de citocinas, parámetros de ECG, patología clínica que incluye análisis hematológico de rojo glóbulos, glóbulos blancos y plaquetas, y evaluación de patología anatómica". Tales resultados contrastan con los resultados divulgados por el documento D1 discutidos anteriormente, es decir, donde una dosis única de 1,5 mg/kg de FD6-hIgG4 resultó en una caída sustancial en los glóbulos rojos. El documento de Kauder et al también publica datos adicionales que demuestran la eficacia del polipéptido aquí reclamado, encontrando que ALX148 "bloquea la interacción CD47-SIRP α e induce inmunidad antitumoral al unir las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas mientras mantiene un perfil preclínico de seguridad favorable" (página 25). Este documento también muestra que ALX148 mejoró la eficacia de varios anticuerpos terapéuticos que están actualmente en



uso clínico (páginas 14-16 y las Figuras 4A y 4B). Por ejemplo, el tratamiento con ALX148 en combinación con obinutuzumab, trastuzumab o rituximab, inhibieron el crecimiento de tumores humanos en ratones xenoinjertados en un grado mucho mayor que cualquiera de los agentes individuales solos.

De manera similar, el artículo de Alexo Therapeutics (exhibit 2, el cual describe los resultados preliminares de un ensayo clínico de Fase I en pacientes humanos) afirma que "ALX148 generalmente es bien tolerado y su perfil de seguridad clínica es consistente con el observado en nuestros estudios preclínicos".

Por lo tanto, los datos proporcionados por este documento confirman que los polipéptidos de fusión de la variante Fc SIRP- α D1 aquí reclamados mejoran con respecto a los de la técnica anterior, ya que no inducen toxicidad de glóbulos rojos tanto *in vitro* como *in vivo*.

- vii) En el ejemplo 18 y, en específico, en las Figuras 19A-19C y los párrafos [00397] - [00398] del documento WO 2017/0927442, el polipéptido de fusión de SEQ ID NO: 104 mejora la eficacia del anticuerpo terapéutico rituximab en la inhibición del crecimiento tumoral en ratones portando xenoinjertos de tumor GFP-Luc-Raji, mientras que el recuento sanguíneo en los ratones no se vio afectado.
- viii) Otra ventaja o efecto técnico alcanzado por la presente invención consiste en que la mayoría de las terapias en desarrollo dirigidas a CD47 se unen a los receptores CD47 y Fc γ para inducir la fagocitosis por parte de los macrófagos. Por el contrario, los polipéptidos aquí reclamados comprenden dominios Fc modificados que carecen de unión a los receptores Fc γ o al complemento C1q, como se muestra en los ejemplos 6 y 7 y, en específico en la tabla 21 y en la figura 14 de la presente solicitud, mencionados anteriormente.
- ix) Además, en el documento de Alexo Therapeutics, el documento anexo de ASCO Meeting Library y el Informe de noticias - ALX148, los resultados de los ensayos clínicos proporcionan evidencia adicional que demuestra la eficacia terapéutica de ALX148 en humanos, obteniéndose resultados favorables en los ensayos clínicos de fase I. Los ensayos también confirman que ALX148 tiene un excelente perfil de seguridad, siendo bien tolerado en pacientes sin impacto dependiente de la dosis en las células sanguíneas normales

En conclusión, es evidente que los inventores encontraron de manera sorpresiva que los polipéptidos aquí reclamados tienen la ventaja de que bloquean de forma potente la interacción CD47-SIRP α y mejoran la fagocitosis dependiente de anticuerpos, al tiempo que reducen el tratamiento toxicidad asociada con otras terapias dirigidas a la vía CD47, como la hemaglutinación y la anemia. Por lo tanto, los polipéptidos de fusión de la variante-Fc SIRP- α D1 de la presente solicitud corresponden a los primeros agentes terapéuticos contra el cáncer altamente eficaces que se dirigen a la vía CD47 sin causar efectos secundarios adversos, como trombocitopenia y anemia en los pacientes.

Teniendo en cuenta las numerosas ventajas y efectos técnicos alcanzados por la materia que aquí se reclama, es evidente que el polipéptido aquí reclamado no corresponde a una simple alternativa del polipéptido descrito en el documento D1, sino que, como se ha argumentado, esta invención tiene propiedades mejoradas ampliamente en comparación con la materia descrita en el documento D1.

En este sentido, el problema técnico a resolver en vista de las enseñanzas del documento D1 puede formularse como: ¿Cómo proporcionar un polipéptido terapéutico que bloquea la ruta CD47 que (a) es efectiva para tratar el cáncer y (b) tiene un perfil de seguridad favorable?

La solución a este problema, como se discutió anteriormente, son los polipéptidos de fusión SIRP- α D1 aquí reclamados. Estos polipéptidos no podrían haber sido desarrollados por una persona normalmente versada en la materia en vista de las enseñanzas del documento D1, puesto que no existe ninguna enseñanza o sugerencia que haya llevado a dicha persona a modificar los dominios SIRP α D1 o los dominios Fc descritos en el documento D1 para llegar a los polipéptidos con las secuencias aquí reclamadas, encontrando los efectos técnicos tan ventajosos que la presente solicitud demuestra. Por lo tanto, no habría sido obvio con base en cualquiera de los documentos del estado del arte, que al utilizar las variantes SIRP α y Fc reivindicadas, el problema de la toxicidad de los glóbulos rojos inducida por las terapias dirigidas a CD47 podría resolverse.

De hecho, una persona normalmente versada en la materia, con base en las enseñanzas del documento D2, no tendría ninguna motivación para modificar los polipéptidos divulgados en el documento D1, con el propósito de encontrar un polipéptido con una gran afinidad a CD47 como la aquí divulgada junto con el perfil de seguridad favorable; puesto que, como bien señala el examinador, el documento D2 enseña como las IgG mutantes pueden comprender también, las mutaciones en la región IgG4 A330 o en la región IgG2 P331S (Págs. 6 y 7, Líneas 24-31), e incluye datos experimentales donde se demuestra que los mutantes IgG2, IgG1 e IgG4 muestran una disminución significativa en la afinidad de unión a los receptores Fc gama, mientras mantiene su afinidad de unión a FcRn (Pág. 16, Líneas 4-15), así como una fagocitosis celular dependiente de anticuerpo mínima a altas concentraciones de debido a la mínima unión a los receptores Fc γ (Pág. 19, líneas 14-26). No obstante, dichas enseñanzas no son suficientes para llegar a la materia aquí reclamada, puesto que, como se evidenció anteriormente, muchas terapias anticancerígenas dirigidas a CD47 diferentes sufren el mismo problema de causar hemaglutinación, y sin embargo ninguno de los documentos citados enseña o sugiere modificar las proteínas SIRP α o Fc para llegar a los polipéptidos de fusión reclamados, lo que sorprendentemente elimina este problema.

Por lo tanto, el desarrollo de los polipéptidos aquí reclamados no habría sido obvio o evidente para una persona normalmente versada en la materia basándose en las enseñanzas D1 y D2, ya sea solos o en combinación, razón por la cual consideramos que la materia reclamada en las presentes reivindicaciones es inventiva.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

5. Solicitud divisional

Junto con el presente memorial presentamos una solicitud divisional para que sea estudiada por su despacho.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.
- Kauder et al. (exhibit 1).
- Artículo de Alexo Therapeutics (exhibit 2).
- Ansell et al. (exhibit 5).
- ASCO Meeting Library (exhibit 3).
- Informe de noticias - ALX148 (exhibit 4).

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41