140140

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 05-040022- -00005-0000
Fecha: 2008-03-18 16:30:08 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tip: 11 PATENTE(VI) Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 27

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCI
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-**UNIVERSITY OF BRISTOL**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**PÉPTIDOS TERAPÉUTICOS**".-Clase **C07K 14/705**.-Expediente número **05-040.022**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 21 de Diciembre de 2007.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2606** bajo los acápites de Claridad, Unidad de Invención, Excepción a la Patentabilidad, Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso y Nivel Inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

Reivindicaciones

"La reivindicación 1 reclama un ligando que comprende los residuos 427 a 623 de UspA1 o "un fragmento de ésta" requerido para el enlace de CEACAM; sin embargo, un fragmento puede representar

ligando definido por
residuos 427 a 623
SEQ N°2 (aa).

RV2.
Seq no están definidos
por el mismo parámetro
RV1 (residuo 427 a
623).

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

muchos péptidos que no se encuentran enteramente sustentados en la descripción".

En respuesta a la anterior objeción, inicialmente me permito resaltar que la reivindicación 1 se encuentra limitada a un ligando que comprende los residuos 427 a 623 de la SEC ID No. 2 *(que corresponde a la secuencia de aminoácidos de la proteina UspA1 de Moraxella catarrhalis MX2)* **ó a un fragmento del mismo, con la condición de que dicho fragmento tenga capacidad de enlace al receptor de CEACAM**; de acuerdo a lo anterior, es completamente claro que la materia de dicha reivindicación 1 está definida a partir de parámetros concisos que limitan la materia a proteger.

Ahora, en conexión con lo anterior, resulta de gran importancia resaltar que en la descripción de la presente solicitud -específicamente en los ejemplos 1 a 4-, se revelan métodos experimentales que permiten determinar claramente si un fragmento en particular de dicha secuencia presenta o no habilidad para enlazar el receptor de CEACAM.

Por lo tanto, atentamente considero que la materia que se pretende proteger a partir de la reivindicación 1 no solamente se encuentra limitada por parámetros claramente establecidos, sino que también presenta adecuado sustento en la información enseñada en la descripción de la presente solicitud de patente.

"La reivindicación 2 presenta una falsa dependencia de la 1, por cuanto los fragmentos de aquí definidos se encuentran por fuera del alcance de la materia reclamada en la cláusula 1".

Atentamente me permito hacer notar al señor Examinador que si bien todas las secuencias de aminoácidos establecidas en la reivindicación 2 (residuos 463 a 863, 527 a 668, 527 a 863, 427 a 623, 427 a 668 y 427 a 863 de SEC ID No. 2) no comprenden exactamente el fragmento comprendido por los residuos 427 a 623 enseñado en la reivindicación 1, **dichas secuencias obligatoriamente comprenden residuos de dicho fragmento que han sido reconocidos experimentalmente como enlazadores al receptor de CEACAM**. Por lo tanto, es claro que las secuencias de aminoácidos enseñadas en la reivindicación 2 hacen

2

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

parte de la materia definida en la reivindicación 1, y en consecuencia, su dependencia es correcta.

"las reivindicaciones 13 y 14 reclaman un ligando "como el descrito aquí" como se ilustra en la figura 6 y el medicamento que lo contiene. Las reivindicaciones deben ser claras en sí mismas, definir las características técnicas de la invención y no hacer referencia ni a figuras, ni a la descripción".

Atentamente me permito manifestar que el solicitante de la presente invención ha decidido **eliminar las reivindicaciones 13 y 14 originalmente presentadas**, con lo cual se supera completamente la objeción en cuestión.

Finalmente, teniendo en cuenta los argumentos técnicos presentados hasta el momento, así como las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio de la presente invención, considero que han sido superadas satisfactoriamente las objeciones realizadas por el señor Examinador en referencia a la claridad de la presente solicitud de patente, **cumpliendo de esta forma a cabalidad con el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000**.

4. **UNIDAD DE INVENCIÓN**

El señor Examinador ha objetado la unidad de invención de la presente solicitud aduciendo lo siguiente:

"En la cláusula 2 se reclaman distintos péptidos que son diferentes a aquellos reivindicados en la cláusula 1. Para que todos ellos puedan ser considerados un único objeto de invención, deben presentar una estructura común, es decir una secuencia común y una función común comprobada. El provenir de una misma proteína no es suficiente para que los distintos péptidos puedan ser considerados un único objeto de invención".

Tal y como se planteó en el numeral 3 del presente memorial, la reivindicación 1 revela un ligando que comprende los residuos 427 a 623 de la SEC ID No. 2 ó a un fragmento del mismo, con la condición de que dicho fragmento

3

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

tenga capacidad de enlace al receptor de CEACAM. De otro lado, **en la reivindicación 2 se especifican secuencias de aminoácidos** que cumplen con los requisitos generales establecidos en la reivindicación 1, toda vez que comprenden los residuos 427 a 623 de la SEC ID No. 2 **ó un fragmento del mismo**, y que adicionalmente presentan capacidad de enlace al receptor de CEACAM.

Con base en lo anterior, resulta claro que tanto los residuos 427 a 623 de SEC ID No. 2 (ó un fragmento del mismo) de acuerdo con la reivindicación 1, como los fragmentos de SEC ID No. 2 conformados por los residuos 463 a 863, 527 a 668, 527 a 863, 427 a 623, 427 a 668 y 427 a 863 enseñados en la reivindicación dependiente 2, **provienen de la misma proteína (molécula UspA1 de Moraxella catarrhalis MX2), y presentan una función común comprobada, toda vez que todas las secuencias mencionadas tienen capacidad de enlace al receptor de CEACAM**. Por lo tanto, resulta claro que los fragmentos revelados en la reivindicación 2 hacen parte de la materia definida en la reivindicación 1.

En vista de lo anterior, atentamente me permito manifestar que la materia revelada en la reivindicación 2 se encuentra completamente relacionada en términos técnicos con la materia revelada en la reivindicación 1, y por lo tanto **la presente solicitud de patente evidentemente se caracteriza por presentar un único concepto inventivo de carácter técnico, cumpliendo a cabalidad con el requisito de patentabilidad establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486 de 2000**.

5. EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD

El señor Examinador afirma lo siguiente en su Concepto Técnico:

"Las reivindicaciones 5, 6, 12, 16 a 19 hacen referencia a métodos de tratamiento, los cuales se encuentran exceptuados de patentabilidad a la luz del literal d) del Artículo 20 de la Decisión 486".

Atendiendo a la anterior objeción, atentamente me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido **eliminar las reivindicaciones**

4

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

5, 6, 12 y 16 a 19 originalmente presentadas, con lo cual se supera satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto y se **cumple con el Artículo 20 de la Decisión 486 de 2000**.

6. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN USO DISTINTO**

El señor Examinador afirma lo siguiente en su Concepto Técnico:

"Las reivindicaciones 4 a 10 y 15 a 19 reclaman el uso del ligando descrito anteriormente, en el tratamiento de enfermedades o en la elaboración de medicamentos. Sin embargo los usos no se encuentran patentados dentro del campo de patentabilidad establecido en el Artículo 14 de la D. 486, el cual contempla el únicamente el otorgamiento de patentes para invenciones de Producto o procedimiento".

Atendiendo a la anterior objeción, atentamente me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido **eliminar las reivindicaciones 4 a 10 y 15 a 19 originalmente presentadas**, con lo cual se supera satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto y se **cumple con los Artículos 14 y 21 de la Decisión 486 de 2000**.

7. **EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO**

7.1) Argumentos del Examinador en contra del Nivel Inventivo de la presente Solicitud de Patente

El señor Examinador, en su Concepto Técnico No. **2606** fundamenta la supuesta falta de altura inventiva de la presente invención en el documento WO 98/28333 **(D1)**.

En este sentido, el señor Examinador argumenta que:

"La reivindicación 1 hace referencia a un ligando del receptor CEACAM, el cual comprende los residuos 427 a 623 de la SEQ ID No. 2 de UspA1 o cualquier segmento de la misma. La reivindicación 3 reclama el medicamento que lo

5

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

contiene. De esta forma las reivindicaciones en mención cubren cualquier fragmento que sea más corto que UspA1 y que comprenda los residuos 427 a 623.

El Documento D1 revela la secuencia de UspA1 así como su empleo en vacunas para prevenir la infección por M. Catarrhalis.

Teniendo en cuenta que la secuencia de UspA1 ya era conocida a partir de D1 así como su inmunogenicidad y que el problema técnico a solucionares justamente proveer fragmentos más cortos de UspA1 que se unan a CEACAM, resulta que un técnico versado en la materia conociendo el potencial de UspA como inmunógeno y su incidencia en la infección por M. Catarrhalis, podría llegar a través de ensayos propios de la actividad investigativa, a seleccionar los ligandos de CEACAM aquí reclamados sin la intervención de actividad inventiva alguna.

Aún cuando en la anterioridad D1 no se mencione expresamente el receptor CEACAM, la afinidad por dicho receptor constituye una propiedad intrínseca de la molécula, la cual no ha sido atribuida por el solicitante. De hecho no se efectuaron modificaciones estructurales a los fragmentos de UspA1, con el objetivo de alterar la afinidad de éstos respecto de la molécula completa. De hecho, tras analizar la solicitud no se encuentra evidencia que los fragmentos encontrados por el solicitante exhiban una ventaja técnica sobre la molecular UspA1, ya conocida en el estado del arte".

En vista de lo anterior, y con el fin de responder a las objeciones realizadas por el señor Examinador, inicialmente me permito presentar un resumen del objeto de la presente solicitud de patente.

7.2) Objeto de la Invención

Dentro del estado del arte en cuestión, las moléculas de adhesión celular relacionadas con antígeno carcinoembrionario (CEACAMs) han sido asociadas durante mucho tiempo con las proteínas Opa de membrana externa, las cuales se encuentran, por ejemplo, en patógenos Neisseriae. Sin embargo, **los autores de la presente invención han identificado la presencia de ligandos de enlace**

6

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

de CEACAM en Moraxella catarrhalis y Haemophilus influenzae, lo cual resulta completamente sorpresivo en vista que ninguno de estos patógenos produce proteínas Opa.

Los patógenos mucosos *Neisseria meningitidis* (Nm), *Haemophilus influenzae* (Hi) y *Moraxella catarrhalis* (Mx), son organismos específicos de humanos y residen en el tracto respiratorio superior desde donde se diseminan para causar infecciones serias. Los factores precisos que aumentan la susceptibilidad del huésped a la infección meningocócica no están entendidos totalmente. Más aún, la protección limitada que se obtiene mediante vacunas específicas de grupo y la no inmunogenicidad del grupo B polisacárido recalca la necesidad de estudios fundamentales para entender que podría servir como objetivos comunes para combatir el meningococo. Estudios previos han proporcionado un entendimiento de las bases moleculares de la colonización meningocócica, la naturaleza de sus interacciones con células barrera humanas (epitelial y endotelial) asó como con células fagocíticas.

Un requerimiento primario para los patógenos mucosos respiratorios es el establecimiento de un contacto firme con las células epiteliales respiratorias. Los objetivos de estos patógenos tropicales humanos son moléculas específicas de humanos, y los estudios realizados han estado basados en tejido humano *in vitro* y cultivos de órganos. La unión es mediada usualmente por estructuras de fase bacteriana y variables antigénicamente. Adicionalmente, se ha vuelto crecientemente claro que la unión de patógenos tiene múltiples facetas y la adaptación ambiental juega un papel significativo en la forma de unión. Aunque muchos estudios recientes han empezado a definir varias etapas en los mecanismos de marcado celular complejos, los detalles de la adaptación ambiental o inter-relación microbiana del huésped permanecen identificados.

Estudios recientes de los solicitantes de la presente invención han mostrado que la Nm y la Hi comparten algunos mecanismos de marcado distintos y otros comunes de ciertas CEACAMs de receptores de superficie de célula humana. Además, también han identificado que los aislados clínicos de *Moraxella catarrhalis* también marcan las moléculas CEACAM humanas. Adicionalmente, ahora se ha encontrado que una proteína de membrana exterior de Moraxella de alto peso molecular se enlaza al receptor. Se ha demostrado la expresión de las CEACAMs

7

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

en diferentes tejidos, incluyendo células epiteliales respiratorias. Estas observaciones implican que el marcado específico de las CEACAMs es de ventaja particular para las bacterias respiratorias y puede haber surgido como resultado de la evolución convergente.

De acuerdo a los anterior, **la presente invención es el resultado de la identificación por parte de los autores de un ligando de alto peso molecular aislado de la proteína de membrana exterior de Moraxella catarrhalis que se enlaza a los receptores de CEACAM. Dicho ligando ha sido caracterizado en la cepa de Mx ATCC 25238 (MX2) como UspA1. En consecuencia, la presente invención provee un ligando aislado de la proteína de membrana exterior de Moraxella Catarrhalis que se enlaza a los receptores CEACAM, donde dicho ligando comprende un dominio de enlace de receptor que comprende una secuencia de aminoácidos selecciona del grupo consistente de los residuos 463 a 863, 527 a 668, 527 a 863, 427 a 623, 427 a 668 y 427 a 863 de la secuencia completa de la molécula UspA1, o un fragmento, homólogo, equivalente funcional, derivado, degenerado o producto de hidroxilación, sulfonación o glicosilación, u otro producto secundario de ésta**.

7.3) Consideraciones respecto al documento WO 9828333 (D1)

El documento D1 revela básicamente la existencia de dos proteínas denominadas UspA1 y UspA2, así como sus respectivos genes codificantes uspA1 y uspA2. Adicionalmente, dicho documento proporciona métodos de uso de esas nuevas proteínas, por ejemplo, en la preparación de agentes para el tratamiento y la inhibición de infecciones ocasionadas por Moraxella catarrhalis.

Con base en lo anterior, y con el ánimo de demostrar el nivel inventivo que caracteriza a la materia revelada en la presente invención frente a las enseñanzas del documento D1, inicialmente me permito resaltar que la solicitud en cuestión, y específicamente la reivindicación 1 se encuentra dirigida a reivindicar un ligando definido como *"una parte de la molécula UspA1 entera que incluye el dominio de enlace del receptor CEACAM"*, y que se caracteriza porque *"comprende los residuos 427 a 623 de la SEC ID No. 2 ó un fragmento de éste, requerido para el enlace del receptor CEACAM"*. **Sin embargo, el documento D1 no revela de**

Solicitud aporte:
- identificación del dominio enlace receptor CEACAM.
- Inf. q UspA1 se enlaza a CEACAM.
- sobrepasa inf. p1 q decía q UspA1 se podría enlazar a fibronectina.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

ninguna manera un ligando que sea parte de la proteína UspA1 completa, y que comprenda los residuos 427 a 623 de la SEC ID No. 2 ó un fragmento de ésta, así como tampoco revela un fragmento de dicha secuencia con capacidad para enlazar a CEACAM. Contrario a esto, D1 únicamente revela la secuencia de UspA1, así como su empleo en vacunas para prevenir la infección por Moraxella catarrhalis, es decir, dicho documento **D1 no revela que UspA1 se enlaza a CEACAM o a las regiones en la secuencia que permiten dicho enlace**. Incluso, tal y como se afirma en el Reporte de Examen Preliminar Internacional, en las páginas 93 y 94 de D1 se sugiere que la UspA1 enlaza fibronectina.

Por lo tanto, resulta claro que **si bien la proteína UspA1 era conocida (su secuencia es revelada en el documento D1), las propiedades para enlazar el receptor de CEACAM de dicha proteína UspA1 no eran reveladas por el arte previo**. En consecuencia, la materia revelada en la presente solicitud de patente presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo, **toda vez que ningún documento anterior es capaz de proporcionar a una persona medianamente versada en la materia alguna sugerencia que lo lleve a localizar un dominio de enlace de receptor de CEACAM en la proteína UspA1, pues no existía ninguna sugerencia que indicara su existencia**.

Finalmente, resulta de gran importancia resaltar que aunque la capacidad de enlace al receptor de CEACAM por parte de algunos fragmentos de la proteína UspA1 sea algo intrínseco de dicha molécula, esta característica no era conocida, lo cual concede un evidente carácter inventivo a la materia revelada en la presente solicitud de patente, así como a todas sus posibilidades de aplicación industrial.

8. REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Adicionalmente a lo planteado hasta el momento, considero de gran importancia resaltar que el documento WO 9828333 (D1) fue citado en el Reporte de Examen Preliminar Internacional realizado a la invención en cuestión (documentos anexos al presente memorial); sin embargo, dicho Examen de Patentabilidad concluyó que el documento **D1 no afecta las características de**

9

149

novedad y nivel inventivo de la materia revelada en la presente solicitud de patente.

Adicionalmente, me permito resaltar que en dicho Reporte de Examen Preliminar Internacional, **nunca se señaló que la presente solicitud de patente se caracterizara por incluir más de un concepto inventivo**, reconociéndose por lo tanto la Unidad de Invención de la materia revelada en la presente solicitud de patente.

9. **CONCLUSIÓN**

En resumen, teniendo en cuenta los argumentos técnicos presentados para demostrar la existencia de un único concepto inventivo, así como para demostrar la claridad y el evidente nivel inventivo que caracterizan a la presente solicitud, es completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

10. Anexo al presente memorial me permito presentar:

(i) Recibo número 08-20,129, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;

(ii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 4 reivindicaciones, que reemplaza al originalmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones anteriormente mencionadas; y

(iii) Copias del Reporte de Examen Preliminar Internacional y Reporte de Búsqueda Internacional realizados a la Solicitud de Patente en cuestión.

11. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 12 MAR 2008
Ante mi PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA
Comparecieron: Alicia Lloreda Ricaurte
quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C. 39690713
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

11

REIVINDICACIONES

151

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 05-040022- -00005-0000
Fecha: 2008-03-18 16:20:08 Dec 2020 NUECREACIONE
PATENTE Ley 379 FASENACIONALII
Art 444 RESPUES AREQUE Folios 27

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20,129
FECHA : MARZO 7 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1751415	07/03/2008	6,720,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL : $	103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente APM/8950-WO	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional No. PCT/GB03/04273	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 01.10.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 02.10.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07K14/195		
Solicitante UNIVERSITY OF BRISTOL y col.		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluyendo esta carátula.

☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de 11 hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada según Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 28.04.2004	Fecha de terminación de este reporte 14.01.2005
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Domingues, H Teléfono No. +49 89 2399-7810

14

I. Bases del reporte

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: (Hojas de remplazo las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-8, 11, 13, 14, 17-21	como se presentaron originalmente
9, 10, 12, 15, 16	recibidas el 19.02.2004 con carta del 13.02.2004

Reivindicaciones, Números

1-19	recibidas el 23.11.2004 con carta del 23.11.2004

Dibujos, Hojas

1/20-8/20, 10/20, 12/20, 14/20-20/20	como se presentaron originalmente
9/20, 11/20, 13/20	recibidas el 19.02.2004 con carta del 13.02.2004

2. Respecto al **idioma,** todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.
Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al **nucleótido y/o secuencia amino ácida** revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☒ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☒ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó (Regla 70.2 (c)).

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte).

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 4-9 y 12

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 4-9 y 12 con respecto a IA se refieren al siguiente asunto materia que no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Articulo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-12, 15-19
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	1-12, 15-29
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-3 y 10, 11, 13-19 Si; 4-9 y 12 ver hoja separada

16

17

1. **Sección Relacionada III**

Las reivindicaciones 4-9 y 12 relacionadas con el objeto considerado por esta Autoridad como cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

2. **Sección Relacionada V**

2.1 Este reporte se basa en los siguientes documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional:

D1: WO 98/28333 A (COPE LESLIE D; HANSEN ERIC J (US), AEBI CHRISTOPH (US); FISKE MICH) Julio 2 de 1998 (1998-07-02).

D2: BASE DE DATOS EMBL (On line) Secuencia de UspA1, Noviembre 1 de 1999 (1999-11-01), XP002273230, recuperada del número de acceso de la Base de Datos EBI no. Q9XD56.

D3*: HILL DARRYL J ET AL: "A novel cell binding mechanism of Moraxella catarrhalis ubiquitois surface protein UspA: Specific targeting og the N-domain of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules by UspA1" MOLECULAR MICROBIOLOGY, vol. 48, no. 1, Abril 2003 (2003-04), páginas 117-129, XP002273226 ISSN: 0950-382X (ISN pint).

D4: LAFONTAINE ERIC ET AL: "The UspA1 protein and a seconda type of UspA2 protein mediate adherence of Moraxella catarrhalis to human epithelial cell in vitro" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 182, no. 5, Marzo 5 de 2000 (2000-03), páginas 1364-1373, XP002273227 ISSN: 0021-9193.

D5: MEIER P S ET AL: "The outer membrane proteins UspA1 y UspA2 of Moraxella catarrhalis are highly conserved in nasopharyngeal isolates from young children" VACCINE, BUTTERMOWRTH SCIENTIFIC GUILDFORD, GB, vol. 20. no. 13-14, Marzo 15, 2002 (202-03-15), páginas 1754-1760, XP004366011 ISSN: 0264-410X.

D6: CHEN ET AL: "Evaluation of purified UspA from Moraxella catarrhalis as a vaccine in a murine model after active immunization" INFECTION AND IMMUNITY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, US, vol. 64, no. 6, Junio 1 de 1996 (1996-06-01), páginas 1900-1905, XP002079321 ISSN: 0019-9567.

D7: VIRJI MUMATZ ET AL: "Carcinoembrionic antigens are targeted by diverse strains of typable and non-typable Haemophilus influenzae" MOLECULAR MICROBIOLOGY, vol. 36, no. 4, Mayo 2000 (2000-05), páginas 784-795, XP002273228 ISSN: 0950-382X.

D8: VIRJI MUMATZ ET AL: "Critical determinants of host receptor targeting by Neisseria meningitidis and Neisseria gonorrhoeae: Identification of Opa adhesiotopes on the N-domain of CD66 molecules" MOLECULAR MICROBIOLOGY, vol. 34, no. 3, Noviembre 1999 (1999-11), páginas 538-551, XP00227229 ISSN: 0950-382X.

* Este documento podría ser relevante en la fase regional, en este caso se encuentra que la presente aplicación no goza de una fecha de prioridad válida.

10

2.2 Aplicabilidad Industrial (Art. 33(4) PCT)

Para la evaluación de las presentes **reivindicaciones 4-9 y 12** acerca de la pregunta si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

2.3. Novedad (Artículo 33(2) PCT) y Nivel Inventivo (Art. 33(3) PCT)

a) La presente solicitud se relaciona con fragmentos de amino ácido particulares de la proteína UspA1 de *Moraxella catarrhalis* que son epítopes de enlace al receptor CEACAM, y su uso para el tratamiento/profilaxis de infección de enfermedades mediadas por estos receptores, e.g., enfermedades respiratorias, desordenes neoplásticos, angiogénesis y otitis media. También se reivindica una vacuna que comprende dichos fragmentos. La Reivindicación 10 se refiere al uso de los fragmentos referidos anteriormente, en un ensayo de detección para identificar compuestos terapéuticos potenciales que imitarían, o serían homólogos a dichos fragmentos.

b) La secuencia de UspA1 es conocida de la técnica previa (D1 y D2) y también se conoce que esta proteína tiene propiedades antigénicas y que media la adhesión celular (ver D4 y D5); su uso como vacuna también ha sido sugerido (D6).

Como se declaró en la solicitud (ver también D7 y D8), se conoce en la técnica que los receptores CEACAM son marcadas por epítopes en *N. meningitidis* y *H. influenzae* y que dichos epítopes se enlazan a los sitios que se superponen a los sitios en CEACAM.

La técnica previa disponible no parecer revelar: i) que la UspA1 media la adhesión mediante el enlace a los receptores CEACAM o, ii) los epítopes de receptor particulares relacionados en las reivindicaciones 1 y 2. Así, parece posible reconocer la novedad para las reivindicaciones 1-12 y 15-19.

c) D1 puede ser relacionado como el documento de la técnica previa más cercana, porque revela la secuencia de UspA y su región de epítope inmunogénica (pg. 1-4, 10-11 y 13) y sugiere: i) el uso de fragmentos UspA1 en estudios estructurales y funcionales y como una vacuna *in vivo* (pg. 13-14 y 44); y ii) los ensayos de detección para la identificación del peptidilo putativo o compuestos terapéuticos de no peptidilo (pg. 52). Sin embargo, esto documento no revela que UspA1 se enlaza a CEACAM o a las regiones en la secuencia que media dicho enlace. De hecho, D1 (pg. 93-94, párrafo de puente) sugiere que la UspA1 enlaza fibronectina - "es bastante claro que la UspA1 juega un papel en la adherencia del huésped, posiblemente mediante la fibronectina asociada a la célula" (pg. 94, líneas 1-3).

En vista de lo anterior, y dado el hecho que la solicitud muestra que UspA1 media el enlace de *M. catarrhalis* con CEACAM (ejemplo 1) y que los epítopes de enlace de receptor han sido mapeados con los fragmentos de la reivindicación 1 (ejemplo 4), parece posible reconocer el nivel inventivo para las reivindicaciones 1-12 y 15-19.

2.4 Claridad, Art. 6 PCT

a) Las Reivindicaciones 13 y 14 no son propiamente dependientes y también carecen de claridad debido a la expresión "sustancialmente como se describió aquí anteriormente". Se el aconseja al solicitante referirse a la SEQ ID NO: 6, en lugar de Figura 6.

b) La Reivindicación 15 no cumple los requerimientos del Art. 6 PCT porque no es claro lo que significa "un equivalente funcional de esta". Se llama la atención al hecho que no se provee ningún ejemplo de tal compuesto en la solicitud. Por lo tanto, el experto no podría realizar la invención en su alcance total sin carga indebida y pericia inventiva.

20

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente APM/8950-WO	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificación de Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/GB 03/04273	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 01/10/2003	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 02/10/2002
Solicitante UNIVERSITY OF BRISTOL		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 7 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☒ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☒ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☒ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☒ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Casilla I).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Casilla II).

4. Respecto al **título**,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

PEPTIDOS TERAPEUTICOS DERIVADOS DE USPA1

5. Respecto al **resumen**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

21

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/04273

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:

   porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: -
   porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
   ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
   porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

INFORMACION ADICIONAL CONTINUACION DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla I.2

La presente reivindicación 1 y su reivindicación dependiente se refieren a un número extremadamente grande de compuestos. De hecho, las reivindicaciones contienen tantas opciones que carecen de claridad según el significado del Artículo 6 del PCT a tal punto que se hace imposible una realizar una búsqueda significativa de las reivindicaciones. Por lo tanto, la búsqueda ha sido llevada a cabo para aquellas partes de la solicitud que parecen estar claras, es decir para los fragmentos UspA1 especificados en la reivindicación 1 (aa 463-863, 527-668, 527-863, 427-623, 427-668).

Se llama la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones, que se refieren a invenciones con respecto de las cuales no se ha establecido reporte de búsqueda internacional no necesitan ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) PCT). El solicitante es advertido que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional es normalmente no llevar a cabo un examen preliminar sobre la materia que no ha sido buscada. Este es el caso independiente de si o no son modificadas siguiendo la recepción del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/04273

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 C07K14/195 G01N33/00 A61P11/00 A61P35/00 A61P31/04

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07K G01N

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, EMBL, BIOSIS, WPI Dato, EMBASE, PASCAL, SCISEARCH, CHEM ABS, Dato, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 98 28333 A (COPE LESLIE D; HANSEN ERIC J (US); AEBI CHRISTOPH (US); FISKE MICH) 2 de Julio de 1998 (1998-07-02) página 1-4 página 10-11 página 13-14 página 44 página 52 página 93-94 ---	1-19
X	BASE DE DATOS EMBL 'Online! Secuencia de Uspal, 1 de Noviembre de 1999 (1999-11-01) recuperado de EBI Acceso a la base de datos No. Q9XD56 XP002273230 el documento completo ---	1-19

-/--

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
11 de Marzo de 2004	04/05/2004

Nombre y dirección de correo de la ISA	Funcionario autorizado
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Domingues, H

34

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/04273

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X,P	HILL DARRYL J Y COL: "Un nuevo mecanismo de enlace celular de la proteína de superficie ubicua UspA: Objetivo específico del dominio N de moléculas de adhesión de células carcinoembriónicas relacionadas con antígeno por UspA1" MOLECULAR MICROBIOLOGY, Vol. 48, No. 1, Abril de 2003 (2003-04), páginas 117-129, XP002273226 ISSN: 0950-382X (ISSN impreso) el documento completo ---	1-19
Y	LAFONTAINE ERIC R Y COL: "La proteína UspA1 y un segundo tipo de proteína UspA2 median la adherencia in vitro de la Moraxella catarrhalis a células epiteliales humanas" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, Vol. 182, No. 5, Marzo de 2000 (2000-03), páginas 1364-1373, XP002273227 ISSN: 0021-9193 resumen página 1371-2 ---	1-19
Y	MEIER P S Y COL: "Las proteínas de membrana externa UspA1 y UspA2 de Moraxella catarrhalis son altamente conservadas en aislados nasofaringeales de niños jóvenes" VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GUILDFORD, GB, Vol. 20, No. 13-14, 15 de Marzo de 2002 (2002-03-15), páginas 1754-1760, XP004366011 ISSN: 0264-410X página 1758-9 ---	1-19
Y	CHEN Y COL: "Evaluación de UspA purificada a partir de Moraxella catarrhalis como una vacuna en un modelo murino después de la inmunización activa" INFECTION AND IMMUNITY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY. WASHINGTON, US, Vol. 64, No. 6, 1 de Junio de 1996 (1996-06-01), páginas 1900-1905, XP002079321 ISSN: 0019-9567 el documento completo ---	1-19
Y	VIRJI MUMTAZ Y COL: "Los antígenos carcinoembriónicos son marcados por diversas cepas de Haemophilus influenzae clasificables y no clasificables" MOLECULAR MICROBIOLOGY, Vol. 36, No. 4, Mayo de 2000 (2000-05), páginas 784-795, XP002273228 ISSN: 0950-382X el documento completo --- -/--	1-19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/04273

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	VIRJI MUMTAZ Y COL: "Determinaciones críticas de huésped receptor marcado por Neisseria meningitidis y Neisseria gonorrhoeae: Identificación de adhesiotopes Opa sobre el dominio N de moléculas CD66" MOLECULAR MICROBIOLOGY, Vol. 34, No. 3, Noviembre de 1999 (1999-11), páginas 538-551, XP002273229 ISSN: 0950-382X el documento completo -----	1-19

26

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/04273

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO 9828333 A	02-07-1998	AU	746442	B2	02-05-2002
		AU	5720198	A	17-07-1998
		BR	9714160	A	02-05-2000
		CA	2274495	A1	02-07-1998
		CN	1251611	A	26-04-2000
		EP	0948625	A2	13-10-1999
		JP	2001515467	T	18-09-2001
		KR	2000057575	A	25-09-2000
		WO	9828333	A2	02-07-1998
		US	6310190	B1	30-10-2001
		US	2003032772	A1	13-02-2003

27

167

D2

Molecular Microbiology (2003) **48**(1), 117–129

A novel cell-binding mechanism of *Moraxella catarrhalis* ubiquitous surface protein UspA: specific targeting of the N-domain of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules by UspA1

Darryl J. Hill and Mumtaz Virji*
Department of Pathology and Microbiology, School of Medical Sciences, University of Bristol, Bristol BS8 1TD, UK.

Summary

Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs) are receptors for several *Neisseria* and *Haemophilus* spp. In this investigation, we demonstrate that a major outer membrane protein of *Moraxella catarrhalis* (Mx) strains, belonging to the ubiquitous surface protein (Usp) family, also interacts with the receptor. The interaction was demonstrated in Western blot overlay of SDS-PAGE-separated bacterial proteins using soluble receptor constructs as well as by co-precipitation experiments. The identity of the bacterial ligand was further ascertained by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). It was shown to belong to the UspA1 subfamily. In general, antibodies raised against synthetic UspA1, but not UspA2, peptides bound to the Mx ligand. CEACAM1-Fc-binding property could be demonstrated in all the clinical isolates examined but varied between strains. A single colony derivative of an Mx isolate was also demonstrated to bind to transfected Chinese hamster ovary and some human respiratory epithelial cells in a CEACAM-dependent manner. Thus, we have identified the third respiratory pathogen with the capacity to target the CEACAM family of receptors. The Mx ligand is structurally unrelated to those of *Neisseria* and *Haemophilus*.

Introduction

The mucosal pathogens *Neisseria meningitidis* (Nm), *Haemophilus influenzae* (Hi) and *Moraxella catarrhalis* (Mx) are human-specific organisms and reside in the upper respiratory tract, from where they may disseminate to cause serious infections. *M. catarrhalis* is often isolated from cases of localized infections together with non-typeable *H. influenzae*. These organisms are associated with sinusitis and exacerbations of asthmatic conditions. Mx is the third most common cause of otitis media in children (estimated to be responsible for 3–4 million cases annually). It also causes lower respiratory tract infections in adults especially in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). On rare occasions, it has been associated with disseminated infections (Murphy, 1996; Karalus and Campagnari, 2000). Both Hi and Mx cause persistent infections and are believed to escape host immune mechanisms and antibiotics by tissue penetration (Van Alphen *et al.*, 1995). Thus, a detailed knowledge of the mechanisms of adhesion to and invasion of host tissues is of great importance in the management of such infections. Previously, we have shown that diverse and antigenically variable adhesins from distinct mucosal pathogens including *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, commensal Neisseriae and both typeable and non-typeable *H. influenzae* (Virji *et al.*, 1996a; 2000; Virji, 2000; 2001) have the capacity to target the human carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs; described below). In this study, we investigated the potential of Mx strains to interact with these receptors.

CEACAMs belong to the carcinoembryonic antigen (CEA) family, a member of the immunoglobulin superfamily. The membrane-associated subfamily redefined as CEACAM (Beauchemin *et al.*, 1999) comprises several related glycoproteins, of which CEACAM1 is the most widely expressed in distinct human tissues (Hammarström, 1999). All CEACAMs contain a highly conserved extracellular N-terminal domain (N-domain), and some contain additional domains of Ig C2/I set. (Williams and Barclay, 1988; Tan *et al.*, 2002). CEACAM1 (previously termed CD66a and BGPc) is a transmembrane molecule that contains four extracellular domains (N, A1, B, A2). The studies reported here primarily used Chinese hamster ovary (CHO) cells transfected with CEACAM1 and soluble truncated constructs containing one or more of the extracellular domains.

Moraxella catarrhalis strains encode high-molecular-

Accepted 12 December, 2002. *For correspondence. E-mail m.virji@bristol.ac.uk; Tel./Fax (+44) 117 928 7527.

© 2003 Blackwell Publishing Ltd

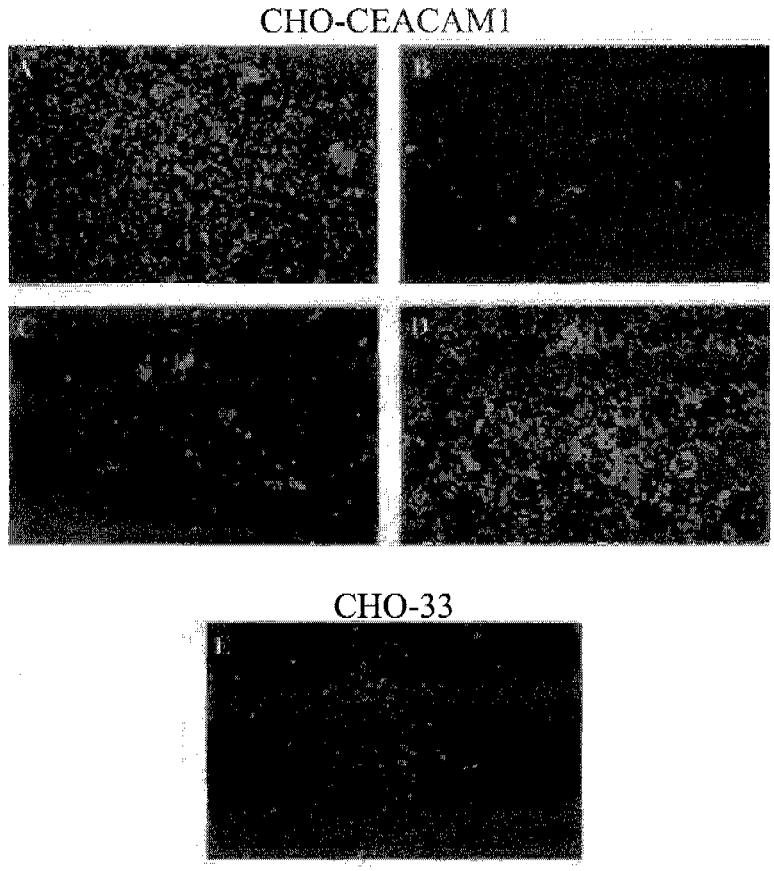

Fig. 2. Adherence of the single colony clonal derivative MX1 of strain 849 to cell-expressed CEACAM1 receptor. CHO-CEACAM1 transfectants were incubated with MX1 in the absence (A) or presence of anti CEACAM1-binding antibodies (B–D).
B. YTH71.3 (anti N-domain mAb).
C. Polyclonal antibodies A0115 (reactive with the N-domain in addition to other domains).
D. Kat4C (no reactivity with the N-domain).
E. Control experiments used CHO cells transfected with CD33. Monolayers were infected as described in the text, fixed monolayers with attached bacteria were stained with anti-Mx polyclonal antisera and rhodamine conjugated secondary antibodies.

soluble receptor from whole-cell bacterial lysates, a method previously used to identify the Nm Opa proteins as ligands for CEACAMs (Virji *et al.*, 1996a). Notably, this method did not yield the Hi ligand (Hill *et al.*, 2001). Using CEACAM1-Fc coupled to protein A sepharose, the ligand for CEACAM1 was successfully co-precipitated from octylglucoside lysates of several strains. Only one major protein of ≈ 92 kDa co-precipitated from MX2 lysates with CEACAM1-Fc but not with CD33-Fc (Fig. 3C). In further experiments, MX4 yielded a strongly staining protein of ≈ 97 kDa, and MX3 yielded a relatively weakly staining protein of ≈ 92 kDa (Fig. 4A). The co-precipitated proteins bound to CEACAM1-Fc (not shown) and anti-UspA1 antibodies in Western blot overlays (Fig. 4B). Detailed analysis of MX4 lysates before and after CEACAM-Fc/protein A treatment confirmed that the amount of UspA recovered from the affinity matrix correlated with equivalent depletion of the CEACAM-binding ligand from CEACAM-treated lysates but not CD33-treated lysates. The M_r of CEACAM1-Fc co-precipitated proteins corresponded to those observed in the receptor overlay experiments using whole-cell lysates (Fig. 4C). The dissociated proteins of MX2 and MX3 were of identical M_r (≈ 92 kDa) and that of MX4 was of a higher M_r (≈ 97 kDa).

Antibodies raised against UspA1, but not those against a similar protein UspA2, bind to the CEACAM1-Fc-binding proteins of three Mx strains

Affinity-purified anti-UspA1 and anti-UspA2 antibodies were used to detect CEACAM1-Fc-binding proteins, either in Western overlay experiments or in co-precipitation experiments. The antibodies did not bind to the undissociated proteins to any appreciable extent, suggesting that the epitope is inaccessible unless the protein is dissociated into monomers. The migration of the CEACAM1-Fc-binding proteins on SDS-PAGE of the three Mx strains was identical to that of the UspA1 antibody-binding proteins but not the UspA2 antibody-binding proteins (Fig. 4C). Very faint cross-reaction with anti-UspA2 antibodies is possibly via a partial epitope in the UspA2 peptide used for raising antibodies, which is also present in some UspA1 regions (see below).

Analysis of the CEACAM-binding ligand of strain 849 (MX1)

The MX1 ligand of high M_r (>200 kDa; Fig. 5) that bound to CEACAM1 in Western blots (Fig. 5A and D) and that

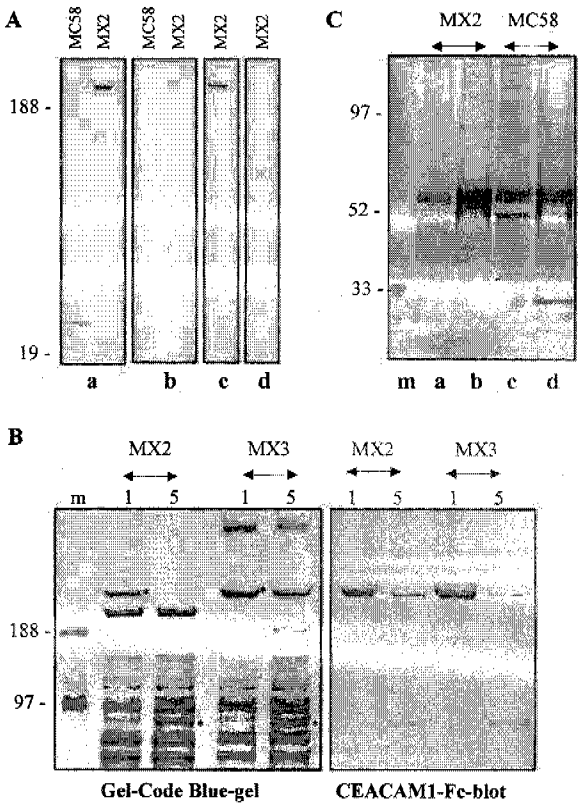

Fig. 3. Identification of the Mx ligand for CEACAM1.
A. Western overlay blot of MX2 and Opa-expressing *N. meningitidis strain* MC58 (used as a control). Whole-cell lysates of bacteria in octylglucoside were subjected to SDS-PAGE (10% acrylamide) without heating, transferred to nitrocellulose and overlaid with (a) CEACAM1-Fc (1 μg ml^{-1}); (b) CEACAM1-Fc and the anti-N-domain antibody YTH71.3; (c) N-Fc receptor construct and (d) buffer alone. All the strips were developed using anti-human Fc antibody conjugated to alkaline phosphatase.
B. Heat-treated lysates of MX2 and MX3 (1 and 5 min at 100°C) were subjected to SDS-PAGE (gel stained with Gel-Code Blue, left). Asterisks mark the positions of CEACAM1-Fc-binding proteins on the gel. These were identified by Western blotting of an identical gel that was overlaid with CEACAM1-Fc (right).The low level of the receptor binding of the monomeric form observed in this experiment was unusual. In most other experiments, the binding was high, exemplified by Figs 4 and 5.
C. Western blot of co-precipitated CEACAM-binding ligands from lysates of MX2 or Nm strain MC58 control. Lanes contained markers (m), heated precipitates from lysates treated with CD33-Fc/protein A complex (a and c) or CEACAM1-Fc/protein A complex (b and d). The nitrocellulose was overlaid with a mixture of anti-Mx UspA and anti-Nm Opa antibodies. The mouse antiserum raised against UspA1–A2 common peptide (see *Experimental procedures*) reacted with an ≈92 kDa band (lane b), and the Opa-specific mouse mAb (B33) reacted with an ≈30 kDa protein in lane d as expected (Virji *et al.*, 1996a). The blot was developed with alkaline phosphatase-conjugated anti-mouse antibodies. Positions of some markers are shown (in kDa).

could be co-precipitated specifically by CEACAM1-Fc, but not by CD33-Fc (Fig. 5F and G), was unusually resistant to heating. It could be partly dissociated only after prolonged heating for 30 min (in PAGE-DB) (Fig. 5D, arrow). The undissociated protein did not bind to either UspA1 or UspA2 antibodies raised against MX2 UspA peptides (Fig. 5B and C). This was also the case with undissociated UspA1 proteins of MX2–4 that showed very weak/no reactivity with anti-UspA1 peptide antibodies, although UspA2 peptide antibodies did recognize the undissociated UspA2 of the Mx strains to a greater extent (Fig. 4C). The MX1 CEACAM-binding ligand could be dissociated into monomers by treatment of lysates with formic acid. The monomer bound to the receptor, to antibodies raised against UspA1 (Fig. 5E) and, to some extent, to anti-UspA1/A2 as well as anti-UspA2 specific antibodies (not shown). A part of the UspA2 23-mer peptide that was used for immunization contained the 8-mer epitope ITANKTAI. Either this or similar epitopes also occur in some UspA1s, e.g. in Mx isolate TTA37 at position 718 and in ATCC 25238 (MX2) at position 708. It is possible that, in addition, the MX1 ligand contains other epitopes of the UspA2 peptide used for immunization. Taken together, the data indicate that the CEACAM-binding ligand of MX1 is an UspA protein that contains epitopes generally present in Mx UspA1s including CEACAM-binding regions and other UspA1-specific sequences of the C-terminal region.

CEACAM1-binding Mx ligand: identification by MALDI-TOF mass spectrometry

To obtain the final identification of the ligand, we first attempted N-terminal sequencing of the gel-eluted CEACAM-binding proteins. This was unsuccessful. As UspA proteins have been reported to contain an N-terminal pyroglutamyl residue that resists Edman degradation, we attempted an alternative procedure of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. On comparison of Western blots and corresponding gels, it was apparent that, in their undissociated forms, CEACAM1-binding ligands of strains MX1–MX4 were located in close proximity to a second high-molecular-weight protein (Fig. 6A). From Western blot analysis, in the case of MX1, MX2 and MX4, the upper of these two proteins represented the CEACAM1-Fc-binding ligand, whereas the lower band represented the CEACAM1-Fc-binding ligand for MX3.

In each case, both the high-molecular-weight proteins were subjected to in-gel digestion, and the resulting peptides were analysed by MALDI-TOF mass spectrometry. To ensure against contamination from co-migrating proteins and to obtain larger samples, in the case of MX-2, undissociated oligomeric ligand was electroeluted from a trench gel and, after heating, applied to a second gel before MALDI-TOF analysis (Fig. 6B). The peptide masses obtained were entered into the ProFound protein identification site (Fig. 6). In the case of the best match, 10 peptide masses were congruent with predicted masses

epithelial cells, we have demonstrated that they express relatively low levels of CEACAMs and, accordingly, binding of MX1 was low. Whereas on cell lines such as A549, known to express high levels of CEACAMs, large numbers of bacteria adhere in CEACAM-dependent manner, MX1 clearly represents an UspA1-like protein that shares with other UspA1s the CEACAM1-binding property, but lacks the binding specificity for the previously implicated receptors on Chang cells. In contrast, MX2–4 bound to Chang cells in large numbers, but this binding was CEACAM independent (data not shown).

Overall, there does not appear to be any structural similarity between the UspA1 protein and CEACAM-binding ligands of the other respiratory pathogens. Nonetheless, it binds to the N-domain of the receptor, and the binding is inhibited by the N-domain antibody YTH71.3, previously shown to inhibit Hi and Nm interactions with the receptor. Thus, the three mucosal pathogens target the CFG face of the receptor and appear to bind to closely positioned or overlapping 'adhesiotopes' (Virji *et al.*, 1999). Of the UspA1-like structures, that of YadA has been described in detail (Hoiczyk *et al.*, 2000). The proteins do not contain cysteines, do not form covalent linkages between monomers but form stable multimeric complexes that resist dissociation. They contain a globular head formed by the N-terminal region, a coiled-coil stalk region and a membrane anchor domain. It is in this C-terminal region that homology to porins and Opa proteins has been noted (Hoiczyk *et al.*, 2000). By site-directed mutagenesis, the multiple cell and extracellular matrix-binding properties of YadA have been assigned to the N-terminal globular head region (Hoiczyk *et al.*, 2000). Whether UspA1 also contains a CEACAM-binding domain in the head region remains to be examined.

UspA proteins have been investigated extensively as potential vaccine candidates because they appear to be expressed *in vivo*, and convalescent sera contain antibodies to UspA proteins (Helminen *et al.*, 1994). Antibodies to these proteins are also bactericidal (Chen *et al.*, 1999). Interestingly, sera obtained from healthy adult volunteers also contained significant amounts of antibodies against high-molecular-weight proteins with migration characteristics that resemble UspA proteins (Chen *et al.*, 1999; our unpublished observations). Identification of CEACAMs as receptors for UspA1 suggests that vaccines based on UspA1 could further inhibit bacterial ability to colonize human tissues by blocking interactions with this family of receptors.

In summary, we have provided evidence that UspA1 proteins of *M. catarrhalis* target human CEA-related cell adhesion molecules that are also targeted by other human mucosal pathogens. Targeting of this receptor by apparently structurally distinct ligands of three bacterial genera points to the importance of CEACAMs in respiratory tract colonization and suggests convergent evolution or at least acquisition or retention of CEACAM adhesion function during evolution of the complex surface ligands.

Experimental procedures

Bacteria and growth conditions

The strains of *M. catarrhalis* used in this study were clinical isolates provided by Dr John Leeming collected at Bristol Royal Infirmary, with the exception of strain 25238 (MX2), which was purchased from the ATCC (Table 1). Derivatives designated MX1–MX4 were single colony clonal cultures used in the majority of the experiments. *M. lacunata* and *M. non-liquifaciens* isolates were obtained from NCTC (Table 1). *M. bovis* strains were provided by Dr Lynda Moore. Bacteria were grown on brain–heart infusion (BHI) agar supplemented with 5% heated horse blood overnight at 37°C in a CO_2 incubator.

Antibodies against bacteria

Polyclonal antisera against *Moraxella* strains were obtained by immunization of rabbits with a mixture of strains. Approximately 10^9 bacteria were used for each immunization. Rabbits were bled and boosted at 14 day intervals. For specific recognition of UspA1 and UspA2, antisera were raised against peptides corresponding to the published sequences of UspA1 (ETNNRQDQKIDQLGYALKEQGQHFNNR) encompassing residues 753–780 in the C-terminal region of UspA1 (Lafontaine *et al.*, 2001) and UspA2 (KDKEHDKLI TANKTAIDANKAS) encompassing residues 473–494 of Mx strain ATCC 25238. Antisera were also raised in mice to the UspA1/UspA2 common peptide (NNINNIYELAQQQDQHSS DIK) that contains the epitope of the mAb 17C7 (Aebi *et al.*, 1997). The peptides were synthesized using Fmoc chemistry (Atherton and Sheppard, 1989) on a Perspective Biosystems 9050+ automatic peptide synthesizer. Peptides were coupled to KLH via an N-terminal cysteine residue, which was additionally included on the synthetic peptides. Rabbits were immunized (200 μg of peptide per rabbit) at 14 day intervals, initially with complete Freund's adjuvant and thereafter with incomplete Freund's adjuvant. Blood was collected at day 0 and at 14 day intervals after immunization. Polyclonal antibodies were purified using the appropriate peptide coupled to AminoLink Plus columns (Pierce) according to the manufacturer's instructions. UspA-specific antibodies were used at a concentration of 1–10 μg ml^{-1} for Western blot overlays and detected with goat anti-rabbit secondary antibody coupled to alkaline phosphatase. Blots were developed as described below. In some experiments, normal human sera from volunteers were used to detect bacteria.

Receptor constructs and antibodies

CEACAM1-Fc (CD66-Fc, NA1BA2-Fc) and N-Fc constructs were produced as described previously (Watt *et al.*, 1994; Virji *et al.*, 1999; Hill *et al.*, 2001). The rat mAb, YTH71.3 (Serotec), is directed against the N-domain of CEACAMs and reacts with CEACAM1 (BGP), CEACAM6 (NCA) and

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Abogada
Alicia Lloreda Ricaurte

ASUNTO	Radicación	05-40022
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	3932
	Folios	8

Patente de Invención ■ Patente de Modelo de Utilidad □

Vía Nacional □

Vía PCT (fase nacional) ■ Cap.I □ Cap. II ■

No. Sol. Internacional PCT/GB2003/004273
Fecha de Presentación Internal. 01/10/2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Se aceptó la divisional de esta solicitud, por tanto este concepto técnico hace referencia al expediente 05-07268 que corresponde a la solicitud original.

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 71 a 94 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios: 95 a 97 como se radicó inicialmente.
Folios: 152 modificadas el 18/03/2008

Figuras: Folios: 98 a 117 como se radicó inicialmente.

2. Análisis de la prioridad

Prioridad: 02/10/2002, Gran Bretaña, GB0222764.3

De acuerdo con la revisión del documento de prioridad citado por la solicitud, esta prioridad no puede ser aceptada debido a que no hace referencia a la misma materia que es divulgada en la presente solicitud.

La prioridad menciona que la molécula UspA1 tiene un sitio de unión al receptor CEACAM que esta localizado entre los segmentos aminoácidos 463-863; mientras que en la presente solicitud se menciona que el ligando con actividad de unión al receptor CEACAM esta definido por los segmentos 427 a 623 de acuerdo con la reivindicación 1, ó con los segmentos 463 a 863, 527 a 668, 527 a 863, 427 a 623, 427 a 668, 427 a 863 de acuerdo con la reivindicación 2.

Por tanto, en razón de la materia definida en la descripción y en las reivindicaciones 1 y 2 de la presente solicitud, el documento de prioridad invocado no puede ser aceptado.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Péptidos terapéuticos".

La presente solicitud se refiere a un ligando que comprende los residuos 427 a 623 de la secuencia SEQ ID N°2 de UspA1, que incluye el dominio de enlace del receptor CEACAM. También se reclama el ligando que presenta una secuencia escogida entre los residuos 463 a 863, 527 a 668, 527 a 863, 427 a 623, 427 a 668, 427 a 863 de la SEQ ID N°2. Adicionalmente se reclama el medicamento que comprende cualquiera de los anteriores ligandos.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de medicamentos que interactúen con el receptor CEACAM de manera que disminuyan la infección en la membrana mucoide por acción de los patógenos mucosos *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxela catarrhalis*.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un ligando que hace parte de la molécula UspA1, que incluye el dominio de enlace del receptor CEACAM y el medicamento y vacuna que comprende dicho ligando, de manera que se puede usar para la infección para cualquiera de lo tres patógenos mucosos mencionados.

IPC: C07K 14/705.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones *(artículo 30 D 486)*

El capítulo reivindicatorio presentado carece de claridad por cuanto:

Pese a los argumentos del solicitante, se sigue apreciando una falsa dependencia entre la reivindicación 1 y la reivindicación 2, puesto que la primera hace referencia a un ligando que comprende:

1. los residuos 427 a 623 de la SEQ ID N°2, ó
2. un fragmento de este requerido para el enlace del receptor CEACAM

mientras que la segunda reivindicación hace referencia a este ligando, definido por otros segmentos de esta secuencia de aminoácidos de manera que no están circunscritos en el segmento que se define en la reivindicación 1, sino que son más amplios que esta. La indicación de un fragmento se entiende como un segmento de la secuencia mencionada, pero no puede definir un segmento mucho mayor a la secuencia de la cual hace referencia.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud internacional: 01/10/2003

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 98/28333	"UspA1 and UspA2 antigens of *Moraxella catarrhalis*"	02/07/1998
D2	Hill D, *et.al.*, Molecular microbiology, vol 48, N°1:117-129.	"A novel cell binding mechanism of *Moraxella catarrhalis* ubiquitois surface proteína UspA1: Specific targeting of the N-domain of carcinoembrionic antigen-related cell adhesión molecules by UspA1"	Abril, 2003

6. **Análisis de patentabilidad** (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (Artículo 18 de D486)

La reivindicación 1 hace referencia a un ligando del receptor CEACAM, el cual comprende los residuos 427 a 623 de la SEQ ID N°2 de UspA1 o cualquier fragmento de la misma. La reivindicación 2, reclama el ligando que presenta una secuencia escogida entre los residuos 463 a 863, 527 a 668, 527 a 863, 427 a 623, 427 a 668, 427 a 863 de la SEQ ID N°2. Adicionalmente se reclama el medicamento que comprende cualquiera de los anteriores ligandos.

El documento WO 98/28333 (D1), tal como se había mencionado en el concepto técnico anterior, divulga la secuencia completa de la proteína UspA1 así como su empleo en vacunas para prevenir la infección por *M.catarrhalis* (ver todo el documento).

La diferencia entre D1 y la solicitud en estudio es que esta última identifica el segmento específico que se une al receptor CEACAM, es decir el segmento aminoácido 427 a 623 y que el documento D1 mencionaba la posible interacción de UspA1 con fibronectina en lugar del receptor CEACAM. Sin embargo, la determinación de la actividad de UspA1 de *M.catarrhalis* sobre el receptor CEACAM ya había sido divulgada por Hill, *et.al.*(D2), e incluso se sugiere que las vacunas preparadas con esta proteína pueden prevenir la infección por este patógeno (ver pág 120-121 y 126, columna izq).

El aporte de esta solicitud consiste en identificar el segmento de UspA1 que tiene interacción con CEACAM. Sin embargo, para un experto en la materia resulta una técnica habitual determinar el sitio activo de una proteína o su sitio de interacción realizando experimentos de competencia para unión al receptor o experimentos de inhibición de acción de enzimas digestivas, por tanto este aporte carece de nivel inventivo.

De lo anterior se deduce que de la combinación de D1 y D2, un experto en la materia podría realizar la invención tal como es planteada en la solicitud. Por lo tanto, la invención no cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486.

7. **Conclusión:**

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 98/28333	1-4	**Nivel inventivo**
D2	Hill D, *et.al.*, Molecular microbiology, vol 48, N°1:117-129.	1-4	**Nivel inventivo**

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 03 ABR. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.	EXAMINADOR TÉCNICO
822	Código No.202052