

Señor  
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-040022- -00009-0000

Fecha: 2009-10-19 16:07:16 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 5

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 24 de Julio de 2009.
2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2417** bajo los acápites de claridad, 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 de la solicitud, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.
3. **ACLARACIÓN PREVIA**

Inicialmente me permito señalar que en el preámbulo del Concepto Técnico Nº 822 de 3 de Abril de 2009, así como del Concepto Técnico Nº **2417** de 24 de Julio de 2009, aparece la siguiente frase:

*"Se aceptó la divisional de esta solicitud, por tanto este Concepto Técnico hace referencia al expediente 05-07268 que corresponde a la solicitud original"*

**Sin embargo, como parte del trámite administrativo realizado hasta la fecha ante esa Superintendencia en relación con la solicitud de patente en cuestión, no se ha requerido una solicitud divisional. Adicionalmente, la referencia 05-07268 no corresponde a la presente solicitud.**

Por lo tanto, es claro que la frase antes mencionada no pertenece al Concepto Técnico en cuestión y en consecuencia, se hará caso omiso de ésta.

238  
738

**JOSE LLORED A CAMACHO & CO.**

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

4. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

Ahora bien, el señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud aduciendo lo siguiente:

***"La reivindicación 3 se refiere a un medicamento que comprende el ligando según la reivindicación 1 y la reivindicación 4 se refiere a una vacuna que comprende el mismo ligando. Sin embargo, estas dos RV no se diferencian por ninguna de las características técnicas, puesto que ambas tienen los mismos elementos secundarios enunciados y carecen de información sobre la composición específica o la proporción de éstos."***

OK / En respuesta a lo anterior me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 4 actualmente presentada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

5. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO**

De otro lado, el señor Examinador afirma lo siguiente en su Concepto Técnico:

***"Las reivindicaciones 3 y 4, tal como se mencionó en el numeral anterior, reclaman un medicamento y una vacuna que comprende el ligando definido en la reivindicación 1. Sin embargo, estas reivindicaciones se diferencian entre sí únicamente por el preámbulo de las mismas, pareciendo indicar un uso particular que se le puede dar al ligando."***

OK / Frente a éste particular y de conformidad con lo mencionado en el numeral 4 del presente memorial, inicialmente me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 4 actualmente presentada.

Ahora bien, de la atenta lectura de la reivindicación 3 presentada actualmente es absolutamente claro que dicha reivindicación se encuentra dirigida exclusivamente a proteger un medicamento que comprende el ligando revelado en la reivindicación 1 ó 2 junto con uno o más adyuvantes, vehículos, excipientes, aglutinantes, portadores o preservativos farmacéuticamente aceptables, es decir, dicha reivindicación 3 de ninguna manera se encuentra dirigida a proteger el uso o el segundo uso del ligando o el medicamento revelados.

En consecuencia, atentamente me permito solicitar al señor Examinador la reconsideración de sus objeciones a éste respecto.

**JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.**

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

**6. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO**

Finalmente, el señor Examinador ha objetado nuevamente el nivel inventivo de la solicitud de patente en cuestión basándose en las enseñanzas de los siguientes documentos:

- WO 9828333 → (D1)
- Microbiological reviews, 1995, Vol.59, No. 1: 94-123 → (D3)

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que en el documento D1 se divulga la secuencia completa de la proteína UspA1, así como su empleo en vacunas para prevenir la infección por M. catarrhalis.

De acuerdo con el señor Examinador, la diferencia entre D1 y la solicitud en estudio es que ésta última identifica el segmento específico que se une al receptor CEACAM, mientras que en D1 se menciona la posible interacción de UspA1 con fibronectina en lugar del receptor CEACAM.

Sin embargo, de acuerdo con el señor Examinador para un experto en la materia es 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 de digestivas, o cualquier otra técnica habitual de interacción, tal como se ilustra en el documento D3.

Visto lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo de la solicitud de patente en cuestión frente a los documentos D1 y D3, a continuación me permito presentar un análisis comparativo detallado entre la materia revelada en la presente invención y las enseñanzas de dichas anterioridades.

**6.1 Consideraciones técnicas frente al documento WO 9828333 (D1)**

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

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones técnicas:

- La solicitud de patente en cuestión revela un ligando de alto peso molecular que es parte de la molécula UspA1 entera y es aislado de la proteína de

**JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.**

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

membrana exterior de *Moraxella catarrhalis*. Dicho ligando se caracteriza porque enlaza a los receptores de CEACAM y comprende la SEC ID No. 3 ó un fragmento de ésta requerido para el enlace de dicho receptor CEACAM.

- Con respecto a lo anterior, si bien la proteína UspA1 era conocida (su secuencia es revelada en D1), las propiedades de dicha proteína para enlazar al receptor de CEACAM no eran reveladas por el arte previo. De manera específica me permito señalar que en el documento D1 no se enseña y tampoco se sugiere que la proteína UspA1 se enlaza a CEACAM, ya que incluso en las páginas 93 y 94 de D1 se sugiere que la UspA1 enlaza a fibronectina.

No era conocida actividad UspA1 sobre CEACAM.

- 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 proporciona a la persona medianamente versada en la materia alguna sugerencia técnica que lo lleve a localizar un dominio de enlace de receptor de CEACAM en la proteína UspA1.

A este respecto resulta de gran importancia destacar que 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 de CEACAM en *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*, hecho que resulta completamente sorpresivo en vista de que ninguno de estos patógenos produce proteínas Opa.

Descubren nuevos ligandos de CEACAM.

- 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, ésta 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.

De lo anterior es claro entonces que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

**JOSE LLORED A CAMACHO & CO.**

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

**6.2 Consideraciones técnicas frente al documento: Microbiological reviews, 1995, Vol. 59, N° 1: 94-123 (D3)**

Por su parte, el documento **D3** corresponde a una revisión general de los métodos conocidos en el estado de la técnica para llevar a cabo la identificación de interacciones entre proteínas, así como para evaluar la fuerza de dichas interacciones.

Con base en lo anterior y a partir de la atenta lectura del documento **D3** es absolutamente claro que en dicha anterioridad no se enseña y tampoco se sugiere un ligando de alto peso molecular aislado de la proteína de membrana exterior de *Moraxella catarrhalis* que se caracterice porque enlaza a los receptores de CEACAM y comprende la SEC ID No. 3 ó un fragmento de ésta requerido para el enlace de dicho receptor CEACAM.

En consecuencia, el documento **D3** tampoco afecta el nivel inventivo de la presente invención.

**6.3 Consideraciones técnicas frente a la combinación de D1 y D3**

Ahora bien, de acuerdo con el señor Examinador la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión se deriva de manera evidente de la combinación de las enseñanzas de los documentos **D1** y **D3**.

**A este respecto, considero de gran importancia resaltar una vez más ante ese Despacho que ninguno de los documentos D1 y D3 enseña o sugiere la existencia de un dominio de enlace de receptor de CEACAM en la proteína UspA1.**

De manera específica, me permito aclarar que el documento **D1** divulga la proteína UspA1 y su secuencia de amino ácidos, mientras que el documento **D3** resume las técnicas experimentales conocidas en el estado de la técnica para realizar la determinación de interacciones entre proteínas. Sin embargo, ninguna de dichas anterioridades menciona o al menos insinúa que la proteína UspA1 presente propiedades de enlace al receptor CEACAM, mas aún cuando en el estado de la técnica anterior se asumía que las moléculas CEACAM estaban asociadas con las proteínas Opa de membrana externa, las cuales NO son producidas en *Moraxella catarrhalis*.

**En otras palabras, es claro que la persona medianamente versada en la materia NO encuentra en los documentos D1 y D3 alguna motivación técnica que lo lleve a localizar un dominio de enlace de receptor de CEACAM en la proteína UspA1, toda vez que nada en el estado de la técnica sugería la existencia de dicho dominio.**

242

**JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.**

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

Como consecuencia de lo anterior, es claro que lo afirmado por el señor Examinador en su Concepto Técnico, esto es:

*"...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 unirse al receptor o experimentos de inhibición de acción de enzimas digestivas, o cualquier otra técnica habitual de interacción, tal como se ilustra en el documento D3",*

Demuestra que el análisis realizado por el señor Examinador no se ha enfocado de ninguna manera en el momento en que el solicitante de la invención en cuestión planteó el objetivo de obtener nuevos péptidos terapéuticos, es decir, el señor Examinador realmente no está teniendo en cuenta la imperiosa necesidad que existe de que el examen de patentabilidad que lleva a cabo lo realice haciendo el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación afrontada por el técnico con conocimientos medios en la materia antes de que el solicitante de la presente invención diera a conocer sus sorprendentes y ventajosos hallazgos técnicos.

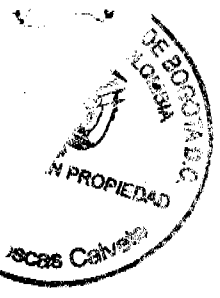
7. **REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Finalmente y aparte de lo planteado hasta el momento, considero de gran importancia resaltar una vez más ante ese Despacho que el documento **WO 98/28333 (D1)** fue citado en el Reporte del Examen Preliminar Internacional realizado a la invención en cuestión; sin embargo, dicho examen de patentabilidad concluyó que el documento **D1 no afecta las características de novedad y nivel inventivo de la materia revelada en la presente solicitud de patente.**

8. **CONCLUSIÓN**

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, así como teniendo en cuenta los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio con respecto a las enseñanzas de los documentos D1, D3 ó la combinación de ambos, es completamente claro que se han superado la totalidad de las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico N° **2417**, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

9. Anexo al presente memorial me permito presentar una copia del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud (compuesto por 3 reivindicaciones), el cual reemplaza al presentado actualmente y en el que se han realizado las modificaciones previamente mencionadas.



JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

10. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

  
ALICIA LLORED RICAURTE  
T.P. 53.215

NOTARIO 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.  
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA  
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció  
personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte  
Identificada (o) con: 39690713 tarjeta  
profesional de abogado No. 53215 del Consejo  
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella  
(el) mismo en este escrito.  
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 35)

Bogotá D.C. 07 OCT. 2009  
  
ALICIA LLORED RICAURTE  
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén





### REIVINDICACIONES

1. Un ligando que es parte de la molécula UspA1 entera, que incluye el dominio de enlace del receptor CEACAM, donde dicho ligando comprende la SEC ID No. 3 o un fragmento de éste requerido para el enlace del receptor CEACAM.
2. El ligando según la reivindicación 1, en donde el ligando consiste de una secuencia de aminoácidos de la SEC ID No: 3.
3. Un medicamento que comprende el ligando según la reivindicación 1 o reivindicación 2, y uno o más adyuvantes, vehículos, excipientes, aglutinantes, portadores o preservativos farmacéuticamente aceptables.





## Vaccines for *Moraxella catarrhalis*

John C. McMichael \*

Wyeth-Lederle Vaccines, 211 Bailey Road, West Henrietta, NY 14586-9728, USA

### Abstract

Vaccine development for *Moraxella catarrhalis* is in the antigen identification stage. *M. catarrhalis* does not appear to synthesize secreted antigens such as exotoxins, nor does it appear to possess a carbohydrate capsule. Modified forms of these antigens are usually good vaccine components. There is some interest in whole bacterial cells and membrane fractions, but the search has largely focused on purified outer surface antigens. All of the present antigens have been selected based on the response seen in animals, although the antibody response seen in people exposed to the bacterium provides some guidance. The antibody response provides information related to the cross-strain preservation of epitopes and whether they are surface exposed. Antigens that elicit antibodies that have complement dependent bactericidal capacity, opsonophagocytic activity or interfere with one of the antigen's known functions such as adhesion or nutrient acquisition are particularly valued. In addition to examining the antibody response, some antigens have been evaluated in a murine pulmonary clearance model. Using these assays and model, several vaccine candidates have been identified. The antigens may be roughly classified by the function they serve the bacterium. One set appears to promote adhesion to host tissues and includes the hemagglutinins, ubiquitous surface protein A1 (UspA1), and possibly the CD protein. A second set is involved in nutrient acquisition. This set includes the lactoferrin binding protein A (LbpA) and lactoferrin binding protein B (LbpB), the transferrin binding protein A (TbpA) and transferrin binding protein B (TbpB), the CD and E porins, and the *Catarrhalis* outer membrane protein B (CopB). A third set is comprised of antigens involved in virulence and it includes lipooligosaccharide (LOS) and the ubiquitous surface protein A2 (UspA2). Antigens of unknown function, such as the 200K protein, may also be vaccine candidates. The antigens that are most suitable will be determined in clinical studies that are only beginning now. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Otitis media; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; Vaccine

### 1. Introduction

*Moraxella catarrhalis* is the third most frequent cause of bacterial otitis media [1–3]. Compared with *Streptococcus pneumoniae* and nontypeable *Haemophilus influenzae*, the other major bacterial pathogens, little is known about its antigens. The bacterium is not known to secrete an exotoxin and while both capsule and fimbriae have been reported [4,5], no one has reported their isolation. Since the bacteria seem to lack these antigens, the search for vaccine antigens has focused on the bacterium's outer surface.

All searches for antigens are presently based on the hypothesis that humoral immunity will provide protection due to antibodies transudating into the middle ear cavity. Thus the preferred vaccine candidates should

elicit antibodies that either mediate killing of the bacterium by the immune system or interfere in some other way with the bacterium's capacity to survive in the host. A number of assays are used to assess these activities. ELISA assays are used to provide information on degree of binding of antibodies to the intact bacteria. Complement dependent killing assays and opsonophagocytic assays are used to assess antibody function. Antigens known to have a specific function, such as a role in host adherence or in nutrient acquisition, may also be assayed for the capacity of antibodies to interfere with that function. A demonstration of protection in an animal model is also desirable; however, *M. catarrhalis* is an exclusive pathogen of humans and primates [6]. While animals such as rats, gerbils, and chinchillas have been considered, the model most vaccine research groups use is one form or another of the murine pulmonary clearance model [7–10]. In this model, the mice are challenged by introducing the

\* Tel.: +1-716-2737599; fax: +1-716-2737515.

E-mail address: memichj@war.wyeth.com (J.C. McMichael).

bacteria into their lungs and the rate of clearance followed as a measure of the immune response. Using these assays, a number of potential antigens have been identified.

The potential antigens (Table 1) can be roughly classified into four groups based on the function they serve for the bacterium. These functions include adhesion, nutrient acquisition, virulence, and at least one antigen without any known function. The antigens involved in host adherence include the hemagglutinin(s), ubiquitous surface protein A1 (UspA1), and possibly the CD protein. The antigens involved in nutrient uptake include the CD and E proteins as well as the iron acquisition proteins such as lactoferrin binding protein A (LbpA), lactoferrin binding protein B (LbpB), transferrin binding protein A (TbpA), transferrin binding protein B (TbpB) and *Catarrhalis* outer membrane protein (CopB). The virulence antigens include the ubiquitous surface protein A2 (UspA2) and lipooligosaccharide (LOS). Lastly there is a protein of ~200 kDa to which no function has been assigned. These and their vaccine potential are discussed below.

## 2. Antigens that promote adherence to host

### 2.1. Hemagglutinin

There is a correlation between hemagglutination and resistance of the bacterium to killing by normal human serum. Also, bacteria capable of hemagglutination are isolated more frequently from infected patients than from healthy patients [11]. Tucker and Plosila indicate that hemagglutination is mediated by the protein's binding to the glycolipid globotetraosylceramide [12].

Yet, there may be more than one hemagglutinin. Both Fitzgerald et al. and Tucker and Plosila report a protein of about 200 kDa for the hemagglutinin, but it is unclear from their reports if it is the same protein. Immuno-electron microscopy with antibodies specific for the 200 kDa protein from the laboratory of Fitzgerald et al. reveals that they bind in a 'cloud' around the bacterium and not at the outer membrane surface. Tucker and Plosila report that their protein is serologically variable, but there are no reports on the degree of variability or whether antibodies toward it have bactericidal or opsonophagocytic capacity. Thus, while the hemagglutinins may be good vaccine candidates, it is too early to judge their vaccine potential.

### 2.2. UspA1 and UspA2

The two UspA proteins, UspA1 and UspA2, share sequence homology and, at one time, they were thought to be the same protein. This is because they both bind the monoclonal antibody 17C7 and migrate in sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) gels with sizes exceeding 200 kDa. Because these two proteins are so closely related, they are being considered together in this review. The UspA1 protein appears to be an adhesin since strains with mutations in the *uspA1* gene lack the capacity to adhere to human epithelial cell [13] and UspA1 specific antibodies block adherence [14]. UspA2 appears to have a role in protecting the bacterium from the host's innate immune response, although a form expressed by some isolates can also promote adherence [15]. A comparison of properties of the two proteins from the O35E strain is provided in Table 2. The gene sequences for the two proteins varies considerably from strain to

Table 1  
List of potential protein vaccine candidates

| Antigen               | Full name and/or comments                                                             | Expression and serological heterogeneity                             | References |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|
| 200K                  | Unknown function                                                                      | Subject to phase variation. Serologic variability, degree unknown    | [44]       |
| Hemagglutinin, OMP106 | Possible adhesin                                                                      | Subject to phase variation. Serologically variable, degree unknown   | [48,49]    |
| LbpB                  | Lactoferrin binding protein B                                                         | Serologically variable, degree unknown                               | [24,27]    |
| UspA1                 | Ubiquitous surface protein A1. Possible adhesin                                       | Has both conserved and variable epitopes. Subject to phase variation | [14,50]    |
| UspA2                 | Ubiquitous surface protein A2. Protects bacterium from killing by non-immune serum    | Has both conserved and variable epitopes. Subject to phase variation | [14,50]    |
| CopB or B1            | <i>Catarrhalis</i> outer membrane protein B. Homolog of <i>Neisseria</i> FrpB protein | Two, possibly three, serotypes                                       | [35]       |
| TbpB or B2 or 74K     | Transferrin binding protein B                                                         | Limited, but complicated serology                                    | [29–31]    |
| CD                    | Homolog of <i>Pseudomonas</i> OprF protein, a porin. Binds human mucin                | Highly conserved. Constitutively expressed                           | [51,52]    |
| E                     | Homolog of <i>E. coli</i> FadL protein that is associated with fatty acid uptake      | Serologically variable, degree unknown                               | [53]       |
| LOS                   | Lipooligosaccharide. Endotoxin                                                        | Three major serotypes                                                | [41]       |

Table 2

A comparison of properties of UspA1 and UspA2 proteins from the O35E strain of *M. catarrhalis*

| Property                                                                                               | UspA1  | UspA2    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|
| Monomeric size (mass spectroscopy)                                                                     | 88 kDa | 60 kDa   |
| Binding of fibronectin                                                                                 | Strong | Not seen |
| Binding of vitronectin                                                                                 | Weak   | Strong   |
| Antibodies block adherence to Hep2 cells                                                               | Yes    | No       |
| Expression of protein by bacterium prevents its killing by non-immune serum                            | No     | Yes      |
| Reacts with the 17C7 monoclonal antibody                                                               | Yes    | Yes      |
| Elicits bactericidal antibodies in mice and guinea pigs that cross-react with all other strains tested | Yes    | Yes      |
| Protein specific bactericidal antibodies present in human serum                                        | Yes    | Yes      |

strain, but usually consists of an assembly of conserved and semi-conserved domains that are 'mixed and matched' between the two proteins [15,16]. The C-terminal domains of the two proteins are the only portions that are not shared and at least one functional domain, i.e. the one that protects the bacterium from non-immune serum, appears to occur in this portion of the UspA2 protein [17]. The biological functions associated with the remaining domains, shared or not, have not been characterized [13,14]. A domain that is highly conserved is the one that binds the 17C7 monoclonal antibody (Mab). It has been mapped and found to be present in both proteins, often in multiple copies. The biological function of this highly conserved domain is unknown, but its expression by all pathogenic forms of the bacterium has made these proteins attractive vaccine candidates.

Both proteins elicit bactericidal antibodies in mice and guinea pigs [14]. Further, mice, whether passively immunized with the 17C7 Mab or actively immunized with either protein, clear homologous and heterologous challenge strains of the bacteria [14,18]. In addition to the data from animal studies, antibodies to the proteins isolated from people support their use in a vaccine [19,20]. Healthy adults are normally resistant to disease, and they have high titers of bactericidal antibodies to the UspA proteins. In contrast, children, between the age of 6 and 36 months, have low titers of bactericidal antibodies directed toward these two proteins. This population is the most susceptible to otitis media. Thus the data from the animal experiments and an examination of the antibodies from humans both support the use of the UspA proteins in a vaccine. Early clinical studies with the UspA2 protein purified from *M. catarrhalis* indicate it is safe in adults. Additional clinical studies are in progress.

### 2.3. CD protein

The CD protein is a 45 kDa integral outer membrane protein that appears to be a porin based on its homology with OprF protein of *Pseudomonas aeruginosa* [21]. It has been placed among the adhesin-type antigens because it specifically binds human nasal and middle ear mucins but not salivary mucin [22]. Thus, the CD protein may play some role in pathogenicity by either mediating attachment to host cell associated mucins or by promoting bacterial ascension of the Eustachian tube [23].

Both the native and recombinant forms of the CD protein consistently elicit high antibody titers in mice toward heterologous bacteria. These antibodies, however, lack both complement dependent bactericidal and opsonophagocytic activity. Despite the failure to elicit these functional antibodies, mice immunized with a recombinant form of the protein are capable of clearing pulmonary challenges with the bacterium more rapidly than sham immunized mice [10]. This suggests that the clearance in the murine model is due to a mechanism other than antibody mediated killing.

The CD protein is a promising vaccine candidate. It elicits high titers in animals and does not exhibit serologic variability. Furthermore, this protein appears to be expressed constitutively at a constant level by all strains. Although the nature of the protective response is poorly understood, this protein merits testing in a clinical trial.

### 3. Antigens involved in nutrient acquisition

A second group of antigens are those involved in nutrient acquisition. These include the iron acquisition proteins that bind lactoferrin and transferrin, i.e. LbpA, LbpB, TbpA, and TbpB. The CD protein, because of its homology to a porin, might be involved in nutrient acquisition [21], but has already been considered in the section above because it also promotes binding to human mucins. Finally, this group includes the E protein because it shares homology with the FadI<sub>1</sub> protein of *Escherichia coli*, a protein associated with fatty acid acquisition. In a vaccine, these antigens might be expected to elicit antibodies that limit acquisition of their respective nutrient as well as promote bacterial killing.

#### 3.1. LbpA and LbpB

*M. catarrhalis* expresses two lactoferrin binding proteins, LbpA and LbpB [24], but only the LbpB appears to be a vaccine candidate. Both proteins share sequence similarity with the lactoferrin binding proteins of the *Neisseria*. Recombinant forms of both LbpA and LbpB have been expressed at high levels in inclusion



**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Abogada  
**Alicia Lloreda Ricaurte**

|        |            |           |
|--------|------------|-----------|
| ASUNTO | Radicación | 05-40022  |
|        | Trámite    | 002       |
|        | Evento     | 001       |
|        | Actuación  | 430       |
|        | Oficio     |           |
|        | Folios     | 8 - 12867 |

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:

**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  
Folio: 210 modificadas el 03/07/2009  
Folio: 237 modificadas el 19/10/2009

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

**2. Objeto de la invención**

**Título de la solicitud: "Péptidos terapéuticos".**

La presente solicitud se refiere a un ligando que comprende los residuos 463 a 863 de la secuencia SEQ ID N°3 de UspA1, que incluye el dominio de enlace del receptor CEACAM. Adicionalmente, se reclama el medicamento que comprende el anterior ligando.

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 *Moraxella catarrhalis*.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un ligando que hace parte de la molécula UspA1 de *Moraxella catarrhalis* (MX2), que incluye el dominio de enlace del receptor CEACAM y el medicamento que comprende dicho

ligando, de manera que se puede usar para la infección para cualquiera de los tres patógenos mucosos mencionados.

IPC: C07K 14/705.

### 3. De la solicitud de Patente

#### 3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio presentado carece de claridad por cuanto:

- La reivindicación 1, se refiere a un ligando que es parte de la molécula UspA1 entera que incluye el dominio de enlace del receptor CEACAM. Sin embargo, la inclusión de la expresión "o un fragmento de este requerido para el enlace del receptor CEACAM", crea una ambigüedad en la definición puesto que no es claro a cual fragmento se refiere, que tamaño tiene, etc.

El capítulo reivindicatorio presentado no se ajusta a los requisitos estipulados en el artículo 30 de la D486.

### 4. 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 prioritaria: 02/10/2002

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 <i>Moraxella catarrhalis</i> " | 02/07/1998           |
| D4 | J. McMichael. Vaccine 19: S101-S107 | "Vaccines for <i>Moraxella catarrhalis</i> "                | 2001                 |

### 5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

#### 5.1. Nivel inventivo (Artículo 18 de D486)

La reivindicación 1 hace referencia a un ligando del receptor CEACAM, el cual comprende los residuos 463 a 863 de la SEQ ID N°3 de un péptido de la proteína UspA1 de MX2o cualquier fragmento de la misma. Adicionalmente se reclama el medicamento que comprende este ligando.

El documento WO 98/28333 (D1), tal como se había mencionado en los conceptos técnicos anteriores, 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 463 a 863 y que el documento D1 mencionaba la posible interacción de UspA1 con fibronectina en lugar del receptor CEACAM.

Por tanto, el aporte de esta solicitud consiste en identificar la interacción de la proteína UspA1 y el receptor CEACAM, así como el segmento específico que tiene esta interacción.

Sin embargo, descubrir la interacción entre la proteína UspA1 de MX2 y el receptor CEACAM de las moléculas de adhesión celular, así como el dominio de esta interacción, resulta evidente por cuanto:

- 1) El patógeno *Moraxela catarrhalis* carece de proteínas de membrana exterior de tipo Opa, que habían sido asociadas como ligandos de los CEACAM. Por tanto, la interacción de células epiteliales presentes en las mucosas se debe dar a través de otra proteína presente en este organismo. Evidentemente, podría ser una proteína de membrana con funciones de adherencia al huésped.
- 2) Aunque la UspA1 había sido asociada con otras proteínas tal como la fibronectina, tal como lo divulgaba D1, al momento de la realización de la invención ya se conocía que esta proteína hace parte de los antígenos que promueven la adherencia al huésped. Específicamente, se sabía que la proteína UspA1 es una adhesina y que las cepas mutantes para esta proteína perdían la capacidad de adherirse a las células epiteliales humanas, tal como lo divulga McMichael en D4 (página S102 columna derecha).

Por tanto, con esta información se esperaría encontrar una relación entre esta proteína y el antígeno carcinoembrionario, presente en las moléculas de adhesión celular (CEACAM), puesto que si una proteína tiene función adhesina podría esperarse que se una a moléculas de adhesión celular, que le asegura su interacción con una célula huésped tal como las células del epitelio.

- 3) La caracterización de las proteínas UspA1 y UspA2 había evidenciado que los dominios compartidos y altamente conservados de estas proteínas estaban en el extremo amino-terminal de las mismas (ver D1), que es justamente el segmento que identifica la solicitud como región de interacción con el CEACAM. Aunque la función de estos dominios conservados no se conocía, si se había evidenciado que su expresión en todas las formas patogénicas era relevante (ver D4, S103 tabla 2 y columna izq). Por tanto, resultaba evidente que esta región debía ser la que interactuaba con el receptor de la célula huésped.
- 4) Vale la pena resaltar, que la interacción entre UspA1 y CEACAM es una actividad intrínseca de estas dos proteínas y que no resulta de alguna modificación o desarrollo que realizó el solicitante, por tanto el descubrimiento de esta interacción por sí mismo, carece de actividad inventiva.

Con los anteriores argumentos, es evidente que la interacción entre UspA1 y CEACAM y la región específica de esta interacción, se conocía a partir de la información divulgada en D1 y D4. Por tanto, se considera carente de nivel inventivo e incumple con el requisito establecido en el artículo 18 de la Decisión 486.

## 6. 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                        | 1-3                        | Nivel inventivo      |
| D4 | J McMichael. Vaccine 19: S101-S107 | 1-3                        | Nivel inventivo      |

## 7. Respuestas a los argumentos del solicitante

1) El solicitante argumenta que si bien la proteína UspA1 era conocida, las propiedades de dicha proteína para enlazar el receptor de CEACAM no eran reveladas en el arte previo. También argumenta que D1 no sugiere esta interacción, por el contrario sugiere que UspA1 enlaza fibronectina (ver folio 240, párrafo 2).

Al respecto, tal como se manifestó en el numeral 6.1, esta oficina considera que la sugerencia de la interacción UspA1-fibronectina no apartaba al técnico medio de la materia para probar a la UspA1 como proteína blanco de CEACAM, puesto que tal como divulga D4, era conocida la necesidad de esta proteína para lograr la adherencia al huésped.

2) Adicionalmente, el solicitante argumenta que es importante destacar que las moléculas de adhesión celular relacionadas con antígeno carcinoembrionario (CEACAM) han sido asociadas durante mucho tiempo con proteínas Opa de membrana externa y que resulta completamente sorpresivo encontrar ligandos de enlace de CEACAM en *Moraxella catarralis* y *Haemophilus influenzae*, en vista de que ninguno de estos patógenos produce proteínas Opa (ver folio 240, párrafo 4).

Respecto a este argumento, tal como se analizó en el numeral 6.1., esta oficina es de la opinión que conociendo la patogenicidad de la bacteria en mención sobre el tejido mucoso, es de esperarse que alguna de sus proteínas de membrana interactúan con este receptor. Adicionalmente, el descubrir la interacción específica UspA1-CEACAM es un hecho fortuito y producto de la observación y aplicación de técnicas de laboratorio de interacción proteína-proteína, ampliamente conocidas en el campo técnico.

3) El solicitante desvirtúa la relevancia del documento D3 como anterioridad que afecta el nivel inventivo de la solicitud, argumentando que D3 corresponde a una revisión general de los métodos conocidos para llevar a cabo la identificación de interacciones entre proteínas y que no enseña ni sugiere un ligando tal como el que establece la solicitud (ver folio 241, párrafo 2 y 3).

Tal como se ha manifestado a lo largo de este concepto, el descubrir la interacción de dos proteínas es una actividad intrínseca de las mismas, que carece de nivel inventivo. Esta interacción se evidencia a partir de técnicas de laboratorio ampliamente conocidas en el estado de la técnica, tal como menciona el documento D3. Por tanto, esta oficina considera válido el argumento por el cual se incluyó este documento.

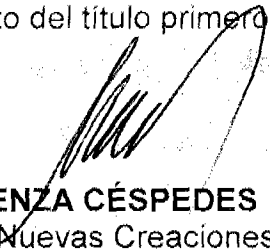
Sin embargo, teniendo en cuenta que en el estado del arte hay varias anterioridades relacionadas directamente con el objeto de la invención, se incluyó el documento D4, pues trabaja sobre el mismo problema técnico y divulga muchas de las características esenciales de la invención.

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.

247 752

252

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**  
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

**20 NOV. 2009**

|                                     |                                               |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO No.</b><br>3758 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código No.202052 |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------|

