

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-040022-00011-0000

Fecha: 2010-02-16 16:08:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 31

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 20 de Noviembre de 2009.

2. Con el fin de responder a las objeciones de claridad y nivel inventivo expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 3758, 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. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

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

"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 éste 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. "

En respuesta a lo anterior inicialmente me permito resaltar que la reivindicación 1 actualmente presentada establece lo siguiente:

"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."

En efecto, dicha reivindicación implica la protección de la SEC ID No. 3 que hace parte de la molécula de UspA1 entera, así como implica la protección de cualquier fragmento de dicha SEC ID NO:3 que cumpla con el requerimiento de incluir el enlace al receptor CEACAM.

Por lo tanto, es claro que el alcance de la reivindicación 1 de la solicitud en cuestión implica -como máximo- la protección de un ligando que comprende la secuencia de amino ácidos que conforman la SEC ID NO:3 (Figura 8 de la solicitud).

Sin embargo, con el ánimo de conferir plena claridad a la materia que se pretende proteger mediante la reivindicación 1 de la solicitud, la redacción de dicha reivindicación ha sido modificada de tal manera que ahora se lee como sigue:

OK
RV 1.

"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 dicha SEC ID No. 3 requerido para el enlace del receptor CEACAM."

Ahora bien, con respecto al hecho de establecer cuál o cuáles fragmentos de dicha SEQ ID NO:3 son capaces de enlazar a CEACAM, me permito aclarar ante ese Despacho que en la descripción de la presente solicitud se proporcionan métodos de identificación de fragmentos de SEQ ID NO:3 que enlazan al receptor CEACAM, así como ejemplos de fragmentos receptor-enlace (ver ejemplo 4 y figura 16 de la descripción).

En consecuencia, me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y se encuentra plenamente sustentado en la descripción.

4. **EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO**

El señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de la solicitud basándose en las enseñanzas de los siguientes documentos:

- WO 9828333 → (D1)
- J. McMichael; Vaccine 19: S101-S107 → (D4)

En este sentido, el señor Examinador argumenta que 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) es evidente para la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas del arte anterior debido a que, por ejemplo, a partir del documento D4 era claro que la proteína UspA1 es una adhesina y que las cepas mutantes para dicha proteína perdían la capacidad de adherirse a las células epiteliales humanas.

Asimismo, el señor Examinador argumenta que en el documento D1 había sido divulgado que los dominios compartidos y altamente conservados de las proteínas UspA1 y UspA2 estaban en el extremo amino-terminal de las mismas, el cual es justamente el segmento que fue identificado por el solicitante como región de interacción con CEACAM. Adicionalmente, de acuerdo con el señor Examinador el hecho de que el patógeno

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

moraxella catarrhalis carezca de proteínas Opa de membrana externa indica que la interacción con células epiteliales debe realizarse a través de otra proteína de membrana que cumpla con las funciones de adhesión al hospedero.

Ahora bien, en vista de lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo de la presente invención frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D4, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos:

a) En respuesta al Concepto Técnico N° 2417, se señaló ante ese Despacho que las moléculas de adhesión celular relacionadas con antígeno carcinoembrionario (CEACAMs) han sido históricamente asociadas con las proteínas Opa de membrana externa, a pesar de lo cual los autores de la presente invención identificaron la presencia de ligandos de enlace de CEACAM en *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*, lo cual resulta completamente sorpresivo en vista de que ninguno de estos patógenos produce proteínas Opa.

Frente a éste particular, el señor Examinador asevera entonces que debido a que el patógeno *moraxella catarrhalis* carece de proteínas Opa de membrana exterior, para la persona medianamente versada en la materia era claro que la interacción de las células epiteliales presentes en las mucosas debía darse a través de otra proteína presente en dicho organismo, la cual evidentemente podría ser una proteína de membrana con funciones de adherencia al huésped.

Con respecto a lo anterior, considero de gran importancia aclarar que es **incorrecto** **asumir que el acoplamiento epitelial debe ser mediado obligatoriamente por una proteína, toda vez que dicho acoplamiento también puede ser mediado -por ejemplo- por un carbohidrato, tal y como el inventor de la solicitud de patente en cuestión ha mostrado en el artículo Jones et al, Mol. Microbiol.; (2003) 49(5), 1213-1225 (ANEXO II) para el caso del ácido siálico de lipopolisacárido de Neisseria meningitidis que enlaza a receptores siglec en células humanas.**

acoplamiento
epitelial tm
bien a través
CH.

En consecuencia, el hecho de encontrar en el patógeno *moraxella catarrhalis* un segmento de proteína que enlaza a CEACAM de ninguna manera resulta evidente o lógico a partir de las enseñanzas del arte previo, toda vez que ha sido demostrado que el acoplamiento epitelial mediante moléculas diferentes a proteínas también es posible.

b) De otro lado, en respuesta a Conceptos Técnicos previos ha sido mencionado que en el arte anterior era conocido que la proteína UspA1 enlaza a fibronectina (ver por ejemplo las páginas 93 y 94 del documento D1), pero que de ninguna manera era conocido que dicha proteína enlazaba a CEACAM.

Sin embargo, a éste respecto el señor Examinador ha afirmado que en el arte previo ya era conocido que la proteína UspA1 hace parte de los antígenos que promueven la adherencia al huésped, y que de acuerdo con lo descrito en la página S102 (columna

derecha) del documento D4 ya era conocido que la proteína UspA1 es una adhesina cuyas cepas mutantes pierden la capacidad de adherirse a las células epiteliales humanas.

Ahora bien, frente a éste particular considero de gran importancia destacar inicialmente que la cepa del patógeno moraxella catarrhalis empleada en los estudios divulgados en el documento D4 es 035E (ver Tabla 2 de dicha anterioridad), y que de acuerdo con ensayos experimentales llevados a cabo por el inventor de la solicitud en cuestión la proteína UspA1 de dicha cepa 035E carece de la región que enlaza a CEACAM (ver ANEXO III - página 1783 - columna izquierda). **De lo anterior es claro entonces que si la persona medianamente versada en la materia hubiera supuesto a partir de las enseñanzas del documento D4 que la proteína UspA1 de la cepa 035E de moraxella catarrhalis enlaza a CEACAM, luego de haber llevado a cabo las pruebas experimentales correspondientes habría llegado a la conclusión de que sus hipótesis eran incorrectas.**

Adicionalmente me permito señalar que, -tal como lo afirma ese Despacho-, en el documento D4 se sugiere que la proteína UspA1 es una adhesina y que está relacionada con la adhesión bacteriana a las células epiteliales humanas. Sin embargo, también es absolutamente claro que en dicha anterioridad se enseña que UspA1 enlaza a fibronectina (ver Tabla 2 del documento D4), tal y como también es enseñado en el documento D1.

De otro lado, resulta relevante señalar una vez más ante ese Despacho que los receptores CEACAM han sido ampliamente asociado con proteínas Opa, las cuales no están presentes en moraxella catarrhalis. Por esta razón, la persona medianamente versada en la materia no habría esperado que la adhesión de M. Catarrhalis fuera mediada por receptores CEACAM, toda vez que resulta completamente extraño que dos proteínas muy diferentes (Opa y UspA1) tengan la misma función de enlace a un receptor.

Por lo tanto, en vista de los argumentos previamente mencionados es claro que no existen razones técnicas para que la persona medianamente experta haya supuesto que la proteína UspA1 de moraxella catarrhalis enlaza a CEACAM.

c) Por último, según el señor Examinador la caracterización de las proteínas UspA1 y UspA2 ha evidenciado que los dominios compartidos y altamente conservados de estas proteínas se encuentran en el extremo amino-terminal de las mismas, que es justamente el segmento que se identifica en la presente solicitud como la región de interacción con CEACAM, y que si bien la función de tales dominios conservados no se conocía, en la página S103 del documento D4 ya se había evidenciado que su expresión en todas las formas patogénicas era relevante.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

A éste respecto me permito aclarar inicialmente que **NO es cierto que el ligando de UspA1 revelado en la solicitud de patente en cuestión corresponda al extremo N-terminal de dicha proteína, toda vez que tal como claramente se aprecia en la Figura 6 de la descripción, la SEQ ID NO:3 es la sección C-terminal de UspA1.**

Adicionalmente, en relación con la afirmación de ese Despacho según la cual en el arte previo era conocido que la expresión de los dominios conservados de UspA1 es relevante en todas las formas patogénicas y que por lo tanto resultaba evidente que dicha región debía ser la encargada de interactuar con el receptor de la célula huésped, atentamente me permito destacar que en la página S103 del documento D4 en efecto se menciona que debido a que el dominio que enlaza al anticuerpo monoclonal 17C7 es altamente conservado y se expresa en todas las cepas patogénicas, dicha región (la cual incluye por supuesto el epítipo enlazante a 17C7) debe ser la responsable de interactuar con el receptor de la célula hospedera. Sin embargo, el epítipo que enlaza a 17C7, esto es, YELAQQDQH, aparece dos veces en la secuencia de aminoácidos de la proteína UspA1 de MX2 (posiciones 419-428 y 620-629 de la secuencia de aminoácidos que aparece en la figura 6 de la descripción de la solicitud de patente en cuestión), y por lo tanto solamente uno de tales segmentos está dentro del ligando revelado en la presente invención (aminoácidos 463-863 de UspA1 de MX2). En consecuencia, es claro que difícilmente la persona medianamente versada en la materia habría podido utilizar la localización del epítipo enlazante a 17C7 para sugerir de manera efectiva la ubicación del ligando reivindicado en la presente invención.

Para ilustrar lo anterior, el **ANEXO IV** del presente memorial corresponde a una figura que reproduce la secuencia de aminoácidos mostrada en la Figura 6 de la solicitud en cuestión, pero en la cual la numeración de los residuos ha sido incluida para una fácil referencia y las respectivas posiciones de la SEQ ID NO:3 y de los epítopos 17C7 han sido señaladas.

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.**

Ahora bien, como consecuencia de los argumentos técnicos previamente expuestos para demostrar el inequívoco carácter inventivo de la solicitud de patente en cuestión con respecto a las enseñanzas de los documentos D1 y D4, me permito manifestar entonces que la presente invención cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

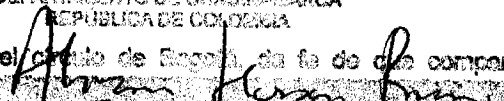
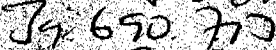
8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

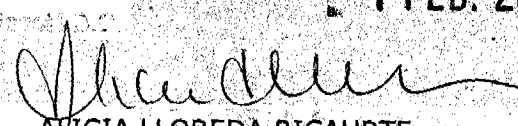
Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPUBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: 
identificada (e) con:  y tarjeta
profesional de abogado No.  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. 38)


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 dicha SEQ ID No. 3 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.

