

05

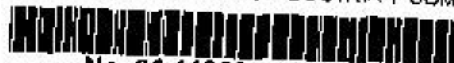
101

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 8069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-113634-00003-0000

Fecha: 2010-01-14 18:21:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI/ Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 593 IMPULSOPROCESAL Folios: 1

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.-THE UNIVERSITY OF BRISTOL.-Solicitud de patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para.-"PÉPTIDOS
TÉRAPÉUTICOS".-Clase.-A61K 38/16; 38/04; 38/17; A61P
31/04.-Expediente número.-06-113.634.

1. Me refiero a mi memorial de 23 de Octubre de 2007.
2. Atentamente ruego a usted, se sirva pronunciarse en relación con el examen de fondo de la solicitud arriba nombrada, ya que desde el 31 de Mayo de 2007, esto hace ya mas de dos (2) años que fue publicada en la Gaceta 576, y en su debido momento mediante memorial de 23 de Octubre de 2007, se solicitó y canceló el examen de patentabilidad sin que hasta el momento haya sido adelantado dicho otro trámite.
3. Cabe anotar que esta demora en el trámite acarrea grave perjuicio para mi representado.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

PETITORIO



Radicación: 950-00002 0000000
Fecha (IMP): 2005-04-27 15:15:44
Trámite: 011 PCT-PRIMER 379 FASE NAC 411 PRESENTA
Dependencia: DPOB DIVISION DE NUEVOS CREATIVOS

Folios: 117

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: UNIVERSITY OF BRISTOL Dirección: Senate House, Tyndall Avenue, Bristol BS8 1TH, Reino Unido. Nacionalidad o Domicilio: Bristol, Reino Unido. Lugar de Constitución: Teléfono: 3284270 Fax: 6069701 E-mail: jlloco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3284270 Fax: 6069701 E-mail: jlloco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 38.690.713 TP 63.215
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: VIRJI, Mumtaz. Dirección: Department of Pathology and Microbiology, School Of Medical Sciences, University Of Bristol, University Walk, Bristol BS8 1TD. Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2003/004273</u> Fecha: <u>01/10/03</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2004/031236 A2</u> Fecha: <u>15/04/04</u>			
6 Título (54) "PEPTIDOS TERAPEUTICOS"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07K 14/705</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen GB	(32) Fecha 02/10/02	(31) Número de Solicitud 0222784.3
9 Comprobante de Pago No. <u>05-27,608</u>		Fecha: <u>Abril 15 de 2005</u>	

REIVINDICACIONES

1. Un ligando que es parte de la molécula UspA1 entera, que incluye el dominio de enlace del receptor CEACAM, dicho ligando comprende los residuos 427 a 823 de la SEC ID No. 2, o un fragmento de esta requerido para el enlace del receptor CEACAM.
2. El ligando según la reivindicación 1, en donde el ligando consiste de una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo consistente de los residuos 463 a 863, 527 a 868, 527 a 889, 427 a 823, 427 a 668, y 427 a 863 de la SEC ID No: 2.
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.
4. El uso de un medicamento según la reivindicación 3 para el tratamiento o profilaxis de infección.
5. El uso de un medicamento según la reivindicación 3 para el tratamiento o prevención de una enfermedad en donde los receptores CEACAM están implicados en el marcado celular del patógeno que causa la enfermedad.
6. El uso según la reivindicación 5 para el tratamiento o prevención de infección, enfermedad respiratoria, enfermedades neoplásicas y condiciones asociadas con enfermedades neoplásicas y angiogénesis.
7. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la infección está o aparece en una membrana mucosa.
8. El uso según la reivindicación 7, en donde la infección es causada por *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*.
9. El uso de un medicamento según la reivindicación 3 para la profilaxis o tratamiento de otitis media.



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : C07K 14/00	A2	(11) International Publication Number: WO 98/28333 (43) International Publication Date: 2 July 1998 (02.07.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/23930 (22) International Filing Date: 19 December 1997 (19.12.97) (30) Priority Data: 60/033,598 20 December 1996 (20.12.96) US (71) Applicant (for all designated States except US): THE BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM [US/US]; 201 West 7th Street, Austin, TX 78701 (US). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): HANSEN, Eric, J. [US/US]; 2404 Chamberlain Drive, Plano, TX 75023 (US). AEBI, Christoph [-/US]; Address not furnished (US). COPE, Leslie, D. [US/US]; 3244 North Galloway #118, Mesquite, TX 75150 (US). MACIVER, Isobel [GB/US]; Suite 254, 6721 Larmanda, Dallas, TX 75231 (US). FISKE, Michael, J. [US/US]; 167 Wood Run, Rochester, NY 14612 (US). FREDENBURG, Ross [US/US]; 46 Nanucket Road, Rochester, NY 14626 (US). (74) Agent: HIGHLANDER, Steven, L.; Arnold, White & Durkee, P.O. Box 4433, Houston, TX 77210 (US).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>	
(54) Title: USPA1 AND USPA2 ANTIGENS OF MORAXELLA CATARRHALIS (57) Abstract The present invention discloses the existence of two novel proteins UspA1 and UspA2, and their respective genes <i>uspA1</i> and <i>uspA2</i>. Each protein encompasses a region that is conserved between the two proteins and comprises an epitope that is recognized by MAb 17C7. One or more than one of these species may aggregate to form the very high molecular weight form (i.e. greater than 200 kDa) of the UspA antigen. Compositions and both diagnostic and therapeutic methods for the treatment and study of <i>M. catarrhalis</i> are disclosed.		

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.

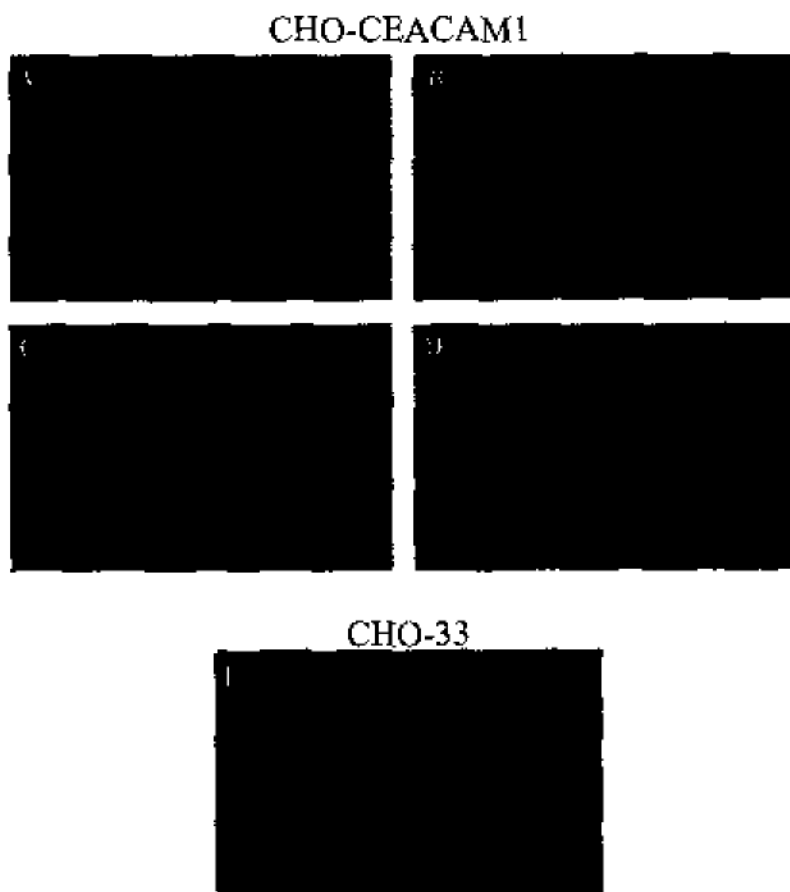


Fig. 2. Adherence of the single colony (donal derivative MX1 of strain 849) to cell-expressed CEACAM1 receptor. CHO-CEACAM1 transfectants were incubated with MX1 in the absence (A) or presence of anti CEACAM1-binding antibodies (B–D).
B. YTH71.3 (anti N-domain mAb).
C. Polyclonal antibodies A0115 (reactive with the N-domain in addition to other domains).
D. Ka14C (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 octyl-glucoside 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

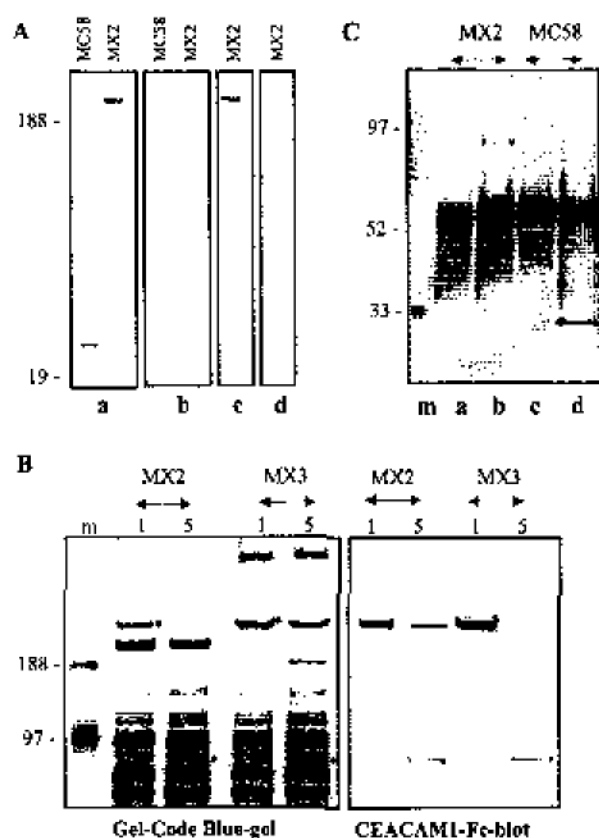


Fig. 3. Identification of the Mx ligand for CEACAM1.

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 (Vliri *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 ITANKTAL. 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

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

Abogada
Alicia Lloreda

ASUNTO	Radicación	06-113634
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	209874
	Folios	008

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒ Cap. II ☐
No. Sol. Internacional	PCT/GB2005/001465		

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

<u>Descripción:</u>	Folios: 10 a 54 como se radicó inicialmente.	
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 55 a 58 como se radicó inicialmente.	
<u>Figuras:</u>	Folios: 59 a 87 como se radicó inicialmente.	
<u>Prioridad:</u>	GB, 0408390.3	15/04/04
	GB, 0419594.7	03/09/04

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Péptidos terapéuticos".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en suministrar un ligando aislado de la proteína de membrana exterior de *Moraxella catarrhalis* que se usa en el tratamiento o profilaxis de infección por este microorganismo.

El problema planteado en esta solicitud es que no se tenía un ligando específico para las proteínas CEACAM por medio del cual microorganismos tales como

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un ligando aislado de la proteína de membrana exterior de *Moraxella catarrhalis* que se enlaza a los receptores de CEACAM.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC: A61K 38/16; 38/17; 38/04; A61P 31/04.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30, D486)

El capítulo reivindicatorio presentado carece de claridad y sustento por cuanto:

- La reivindicación 1 carece de claridad puesto que no define bien su parte preliminar y caracterizante, dificultando así limitar el aporte de la solicitud respecto al estado de la técnica.
- Hay una falsa dependencia entre la reivindicación 1 y la reivindicación 2, puesto que la primera reivindicación hace referencia a un polipéptido que comprende:
 1. los residuos 527 a 623 de la SEQ mostrada en la figura 6; y
 2. las secuencias conservadas identificadas en la alineación de la secuencia mostrada en la figura 28 (en la cual no se definen los residuos).

mientras que la segunda reivindicación hace referencia a este polipéptido en el cual la secuencia conservada se selecciona de un grupo de 11 segmentos, que no están circunscritos en el segmento que se define en la reivindicación 1, sino que son más amplios que esta. Por ejemplo:

1. la secuencia QHSSDIKTLK corresponde a los residuos 427 a 435 de la SEQ mostrada en la figura 6
2. La secuencia NIYELA corresponde a los residuos 618 a 623 de la SEQ mostrada en la figura 6.

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.

- La reivindicación 13 indica en su parte preliminar que se trata del uso de un polipéptido. Sin embargo, la parte caracterizante no parece ser un uso sino un procedimiento.
- Hay materia que se pretende reivindicar varias veces, las reivindicaciones 18 y 19 repiten la materia de las reivindicaciones 1 y 2, respectivamente.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio presentado no cumple con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D

La materia de las reivindicaciones 6, 9-11, 18-24 reclaman el uso del polipéptido desarrollado en la invención, incluso en el tratamiento de diferentes patologías; según la norma comunitaria los usos no son materia susceptible de patente.

De esta manera y de acuerdo a lo establecido en los artículos 14 y 21 de la Decisión 486 la materia de las reivindicaciones mencionadas no sería patentable.

5. Excepción a la patentabilidad (artículo 20, literal d, D486)

Igualmente, teniendo en cuenta que el uso en un método de tratamiento tal como el reclamado en las reivindicaciones 7, 8, 12, 15, 18, se trata es de un método de tratamiento aplicado a animales o humanos y que según la norma comunitaria los métodos de diagnóstico y tratamiento están excluidos de patentabilidad, la materia reclamada en estas cláusulas no podrá ser patentada.

De esta manera y de acuerdo a lo establecido en el artículo 20 de la Decisión 486 el contenido de las citadas reivindicaciones deberá excluirse.

6. 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 15/04/2004

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 o radicación
D1	Sol. Nacional 05-40022	"Péptidos terapéuticos"	27/04/2005
D2	WO 98/28333	"UspA1 and UspA2 antigens of <i>Moraxella catarrhalis</i> "	02/07/1998
D3	Hill Darryl, <i>et al.</i> Molecular Microbiology, vol 48 (1): 117-129.	"A novel cell-binding mechanism of <i>Moraxella catarrhalis</i> ubiquitous surface protein UspA: Specific targeting of the N-domain of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules by UspA1"	04/2003

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 hace referencia a un polipéptido que comprende o consiste de una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de:

- residuos 527 a 623 de la secuencia mostrada en la Figura 6, y
- las secuencias conservadas identificadas en la alineación de secuencia mostrada en la figura 28.

Adicionalmente se reclama el medicamento y la vacuna que comprende cualquiera

La solicitud 05-40022 (D1) que fue presentada ante esta oficina, 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.

Teniendo en cuenta que:

- La SEQ N°2 mencionada en D1, corresponde a la misma secuencia de la Figura 6 de la solicitud en estudio;
- los residuos mencionados en la solicitud en estudio (residuos 527 a 623) están contenidos en la secuencia divulgada en D1, que entre otros contiene los residuos 427 a 623;
- que las secuencias conservadas identificadas en la alineación de secuencia mostrada en la figura 28 de la solicitud y definidas explícitamente en la reivindicación 2 de la misma, están en la SEQ N°2 de D1.

Así las cosas, la invención reclamada en la solicitud carece de novedad e incumple el artículo 16 de la D486.

7.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 hace referencia a un polipéptido que comprende o consiste de una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de:

- residuos 527 a 623 de la secuencia mostrada en la Figura 6, y
- las secuencias conservadas identificadas en la alineación de secuencia mostrada en la figura 28.

Las reivindicaciones dependientes definen las secuencias de las regiones conservadas y los usos de las mismas para el tratamiento de diversas patologías.

El documento WO 98/28333 (D2), divulga la secuencia completa de la proteína UspA1 así como su empleo en vacunas para prevenir la infección por *M.cattarrhalis* (ver todo el documento).

La diferencia entre D2 y la solicitud en estudio es que esta última identifica el segmento específico que se une al receptor CEACAM, es decir el segmento aminoácido 527 a 623 y que el documento D2 mencionaba la posible interacción de UspA1 con fibronectina en lugar del receptor CEACAM.

El aporte de la solicitud en estudio 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 *M.cattarrhalis* y el receptor CEACAM de las moléculas de adhesión celular, así como el dominio de esta interacción, resulta evidente por cuanto:

- 1) la interacción entre UspA1 y CEACAM es una actividad intrínseca de estas dos

- 2) El patógeno *Moraxella 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.

Aunque la UspA1 había sido asociada con otras proteínas tal como la fibronectina, tal como lo divulgaba D2, al momento de la realización de la invención ya se conocía que esta proteína UspA1 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 Hill, *et.al.*(D3), 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).

- 3) Por tanto, con esta información se esperaba 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.

Con los anteriores argumentos, es evidente que la interacción entre UspA1 y CEACAM y la región específica de esta interacción, podía ser establecida por un técnico medio usando las técnicas conocidas en el campo técnico y que adicionalmente, esta interacción había sido sugerida a partir de la información divulgada en D2 y D3.

Por tanto, se considera carente de nivel inventivo e incumple con el requisito establecido en el artículo 18 de la Decisión 486.

8. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Sol. Nacional 05-40022	1-24	Novedad
D2	WO 98/28333	1-24	Nivel inventivo
D3	Hill Derryl, <i>et.al.</i> Molecular Microbiology, vol 48 (1): 117-129.	1-24	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