

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
 Bogotá, D.C.,

Abogada
 LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

ASUNTO	Radicación	08 011 728
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	9 112462

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional)



Capítulo I

Capítulo II



No. Solicitud Internacional

PCT/SE2006/000931

Fecha de Presentación Internacional

08/Agosto/2006

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 136 a 229	06/Febrero/2008
	Folios 269 a 282	06/Febrero/2008
	Folios 321 a 341	15/Septiembre/2010
Reivindicaciones:	Folios 241 a 250	06/Febrero/2008
	Folios 303 a 305	06/Febrero/2008
	Folios 326 a 327	15/Septiembre/2010
Dibujos:	Folios 236 a 268	06/Febrero/2008
Prioridad:	US 60 706 745	10/Agosto/2005
	US 60 707 148	11/Agosto/2005

2. Análisis de la prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Interacción de la *Moraxella catarrhalis* con células epiteliales,

Expediente 08 011 728 1er Art 45

proteínas de matriz extracelular y el sistema complemento".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar vacunas que puedan ser usadas contra *Moraxella catarrhalis* causante del inicio de infecciones en las vías respiratorias superiores e inferiores.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona péptidos que interactúan con la fibronectina, laminina y sistemas complemento útiles en la preparación de vacunas contra *Moraxella catarrhalis*.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K14/21; A61K39/104; A61P31/04.

4. No es una invención (Art 15 D 486 literal (b))

El objeto de las reivindicaciones 1-3 y 6 no se considera una invención de acuerdo con el Art citado ya que dichas secuencias ID N° 2 y 3 son fragmentos aislados de las proteínas de membrana de *Moraxella catarrhalis* UspA1 (aa299-452) y UspA2 (aa165-318) respectivamente y por lo tanto se considera material biológico existente en la naturaleza.

5. De la Solicitud de Patente

- 1) Deben eliminarse de las reivindicaciones los términos ambiguos que no permiten definir inequívocamente la invención ni que pueda ser reproducida por el experto en la materia; estas expresiones son: "seleccionada de" (Reivindicación 3), "uno o más" (Reivindicación 4), "por lo menos" (Reivindicación 6) "fragmento homólogo", "equivalente funcional", "derivado", "degenerado", "producto de hidroxilación", "producto de sulfonación", "producto de glicosilación", "otros productos de procesamiento secundario del mismo", "polimorfismos", "variantes divididas" (Reivindicaciones 1-3, y 5-6) o deben quedar definidos por medio de sus respectivas secuencias o estructuras según sea el caso.
- 2) La proteína de fusión que se reclama en la reivindicación 4 debe definirse de tal manera que se conozca inequívocamente sus secuencias, decir que puede tener uno o más ligandos de acuerdo con la reivindicación 3 sería ambiguo ya que en 3 no queda claro exactamente a que ligando y a que dominio se están refiriendo (no se definen por sus secuencias ni estructura), se solicita por tanto ser concisos en la definición de la materia que se pretende proteger.
- 3) La secuencia de ácido nucleico de la reivindicación 5 carece completamente de concisión, ya que no se define por una secuencia y además no se define a que péptido de la invención está haciendo referencia, se sugiere además plantear su dependencia con el fin de limitar la invención.
- 4) En la reivindicación 6 debe definirse específicamente cuál es el polipéptido y además establecer en dónde está truncado y cuáles son las secuencias conservadas con el fin de que la invención quede definida correctamente y sea clara y concisa.
- 5) La composición farmacéutica mencionada en la reivindicación 7 debe caracterizarse a partir de los elementos y proporciones de los mismos que la componen, de acuerdo con la información sustentada en la descripción;

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

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Agosto 10 de 2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9828333A2	USPA1 and USPA2 antigens of Moraxella catarrhalis	02/Julio/1998
D2	INFECTION AND IMMUNITY, June 2003 vol. 71 no. 6 3302-3309	The Immunoglobulin D-Binding Protein MID from Moraxella catarrhalis Is Also an Adhesin	Junio/2003

D1
http://worldwide.espacenet.com/searchResults?NUM=WO9828333&DB=EPODOC&locale=en_EP&ST=number&compact=false
Divulga una composición de vacuna que contiene: UspA1 y / o UspA2 un polipéptido o derivado inmunogénico del mismo (Pág 44, líneas 23-26).

D2
Divulga el sinergismo entre UspA1 y MID, la importancia para caracterizar nuevos adhesinas bacterianas para el desarrollo tanto de vacunas eficientes y de nuevas estrategias terapéuticas y el hecho de que la proteína MID puede ser elegida como candidato de vacuna (abstract, Pág. 3308 2da columna).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 4 consiste en una proteína de fusión que tiene las siguientes características técnicas:

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Una proteína de fusión que comprende uno o más ligandos.	Segmentos de DNA o regiones de codificación que codifican a las proteínas UspA1 o UspA2 de M. catarrhalis, o un polipeptido, dominio, o cualquier proteína de fusión de los mismos. (Pág. 12, líneas 10-12).

Las características **esenciales** de la proteína de fusión de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual divulga segmentos de DNA o regiones de codificación que codifican a las proteínas UspA1 o UspA2 de M. catarrhalis, o un polipéptido, dominio, o cualquier proteína de fusión de los mismos. (Pág. 12, líneas 10-12).

En consecuencia, la reivindicación 4 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación 5 consiste en una secuencia de ácido nucleico que tiene las siguientes características técnicas:

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Una secuencia de ácido nucleico que codifica un ligando, proteína o péptido de la invención.	Segmentos de DNA o regiones de codificación que codifican a las proteínas UspA1 o UspA2 de M. catarrhalis, o un polipeptido, dominio, o cualquier proteína de fusión de los mismos. (Pág. 12, líneas 10-12).

Las características **esenciales** de secuencia de ácido nucléico de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual divulga segmentos de DNA o regiones de codificación que codifican a las proteínas UspA1 o UspA2 de M. catarrhalis, o un polipéptido, dominio, o cualquier proteína de fusión de los mismos. (Pág. 12, líneas 10-12).

En consecuencia, la reivindicación 5 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 7 consiste en una composición de vacuna que comprende las siguientes características técnicas:

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición de vacuna que comprende:	Una composición de vacuna que contiene:	Sugiere el sinergismo entre UspA1 y MID, importantes para el desarrollo tanto de vacunas eficientes y de nuevas estrategias terapéuticas.
Una cantidad efectiva de UspA1 y/o UspA2.	UspA1 y / o UspA2 un polipéptido o derivado inmunogénico del mismo. (Pág 44, líneas 23-26.)	
En combinación con una cantidad efectiva de proteína MID.	No menciona	MID puede ser elegido como un candidato de vacuna. (abstract, Pág. 3308 2da columna)
Uno o más adyuvantes, vehículos, excipientes, aglomerantes, portadores o preservantes farmacéuticamente aceptables.	En un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.	-

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque divulga una composición de vacuna que contiene: UspA1 y / o UspA2 un polipéptido o derivado inmunogénico del mismo (Pág. 44, líneas 23-26).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7, y la composición de D1 consiste en la adición de la proteína MID.

No se observa ningún efecto sorprendente al realizar la combinación de proteínas USpA1 y UspA2 de M. catarrhalis con la proteína MID dentro de una composición inmunogénica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se

puede formular así: "cómo modificar la composición inmunogénica conocida en D1 para conseguir una ventaja terapéutica".

Sin embargo, el sinergismo entre UspA1 y MID, la importancia para caracterizar nuevos adhesinas bacterianas para el desarrollo tanto de vacunas eficientes y de nuevas estrategias terapéuticas y el hecho de que la proteína MID puede ser elegida como candidato de vacuna, ya está divulgada en el documento D2.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la proteína MID de D2 en la composición de D1 esperando obtener una vacuna con iguales o mejores características inmunogénicas llegando así al objeto de la reivindicación 7 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 7 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

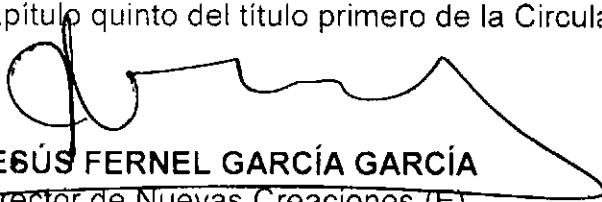
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9828333A2	4-5	Novedad
		7	Nivel Inventivo
D2	INFECTION AND IMMUNITY, June 2003 vol. 71 no. 6 3302-3309	7	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 sesenta (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.

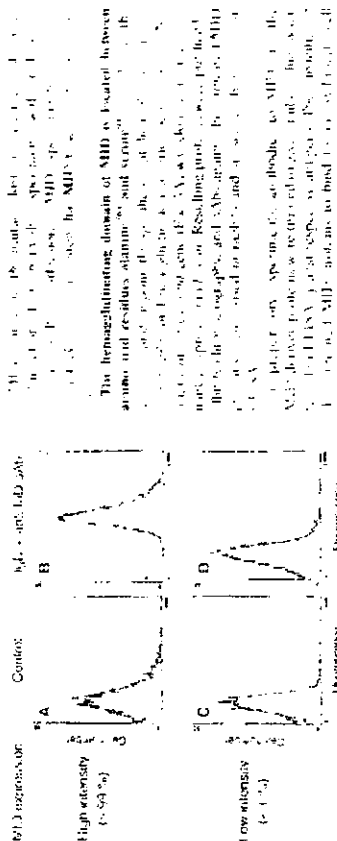
Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

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 No. 10 de 2001.


JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

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

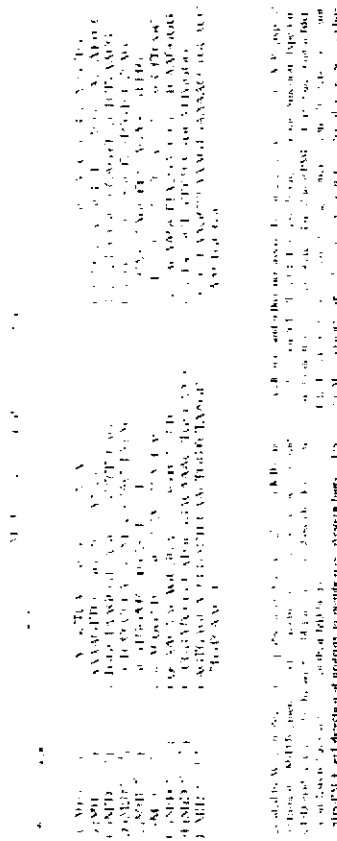
178 JUL 2012
Realizado por: Ximena Andrade. 
Revisado por: Consuelo Leguizamón. 



The ^{13}C NMR spectra of the β -D-glucopyranosylated HRP (HRP- β -D-Glc) are shown in Figure 1. The chemical shift of the anomeric carbon of the glucose moiety is 100.5 ppm, which is in the range of 95–105 ppm for β -D-glucopyranosides.¹² The chemical shift of the anomeric carbon of the HRP moiety is 155.5 ppm, which is in the range of 150–160 ppm for glycosylated proteins.¹³ The chemical shift of the anomeric carbon of the HRP moiety is 155.5 ppm, which is in the range of 150–160 ppm for glycosylated proteins.¹³ The chemical shift of the anomeric carbon of the HRP moiety is 155.5 ppm, which is in the range of 150–160 ppm for glycosylated proteins.¹³

showed In contrast Western blots and an anti- β -gal A-MP assay indicated that UspA was approximately equally expressed in all cell strains and thus was expressed independently of MID. All of the cell strains were able to grow in the presence of 0.5 mM of thymine. The 73 isolates expressing MID at high intensity agglutinated human erythrocytes, whereas most of the low intensity MID-expressing strains ($n = 21$) did not agglutinate erythrocytes (Table 2). An inverse link correlation between hemagglutination capacity and MID expression was thus observed. These results are in agreement with previous observations [16]. In our initial experiments prompted us to examine whether or not the surface-associated MID protein from the model strain *M. catarrhalis* 485 agglutinates erythrocytes. To initiate the bacterial surface agglutination assay, the bacteria were grown in the presence of 0.5 mM thymine. BSA linked to Sepharose beads and incubated with human erythrocytes. BSA linked to Sepharose was included as negative control. Interestingly, the human erythrocytes were not agglutinated in the presence of MID synthesis, whereas the BSA-Sepharose did not interfere with the erythrocytes.

High-intensity-MMP-expressing *M. carolinensis* adheres more efficiently to type II epithelial epithelial cells than low-intensity-MMP-expressing strains or two MMP-deficient mutants. To investigate whether the high-intensity-MMP-expressing strains are more efficient in adhering to type II epithelial cells, we performed adhesion assays. To analyze the influence of MMP on *M. carolinensis* adherence to type II epithelial epithelial cells, a series of direct adhesion assays were performed. High or low MMP expression was added to the epithelial cell culture medium. After centrifugation and incubation at 37°C for 30 min, the cells were washed with PBS, followed by extensive washing. The cells were then resuspended in PBS and counted. The results are shown in Table 1. The high-intensity-MMP-expressing strains (H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H17, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26, H27, H28, H29, H30, H31, H32, H33, H34, H35, H36, H37, H38, H39, H40, H41, H42, H43, H44, H45, H46, H47, H48, H49, H50, H51, H52, H53, H54, H55, H56, H57, H58, H59, H60, H61, H62, H63, H64, H65, H66, H67, H68, H69, H70, H71, H72, H73, H74, H75, H76, H77, H78, H79, H80, H81, H82, H83, H84, H85, H86, H87, H88, H89, H90, H91, H92, H93, H94, H95, H96, H97, H98, H99, H100) adhered to type II epithelial cells more efficiently than the low-intensity-MMP-expressing strains (L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, L17, L18, L19, L20, L21, L22, L23, L24, L25, L26, L27, L28, L29, L30, L31, L32, L33, L34, L35, L36, L37, L38, L39, L40, L41, L42, L43, L44, L45, L46, L47, L48, L49, L50, L51, L52, L53, L54, L55, L56, L57, L58, L59, L60, L61, L62, L63, L64, L65, L66, L67, L68, L69, L70, L71, L72, L73, L74, L75, L76, L77, L78, L79, L80, L81, L82, L83, L84, L85, L86, L87, L88, L89, L90, L91, L92, L93, L94, L95, L96, L97, L98, L99, L100) and the two MMP-deficient mutants (M1, M2). The high-intensity-MMP-expressing strains (H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H17, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26, H27, H28, H29, H30, H31, H32, H33, H34, H35, H36, H37, H38, H39, H40, H41, H42, H43, H44, H45, H46, H47, H48, H49, H50, H51, H52, H53, H54, H55, H56, H57, H58, H59, H60, H61, H62, H63, H64, H65, H66, H67, H68, H69, H70, H71, H72, H73, H74, H75, H76, H77, H78, H79, H80, H81, H82, H83, H84, H85, H86, H87, H88, H89, H90, H91, H92, H93, H94, H95, H96, H97, H98, H99, H100) adhered to type II epithelial cells more efficiently than the low-intensity-MMP-expressing strains (L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, L17, L18, L19, L20, L21, L22, L23, L24, L25, L26, L27, L28, L29, L30, L31, L32, L33, L34, L35, L36, L37, L38, L39, L40, L41, L42, L43, L44, L45, L46, L47, L48, L49, L50, L51, L52, L53, L54, L55, L56, L57, L58, L59, L60, L61, L62, L63, L64, L65, L66, L67, L68, L69, L70, L71, L72, L73, L74, L75, L76, L77, L78, L79, L80, L81, L82, L83, L84, L85, L86, L87, L88, L89, L90, L91, L92, L93, L94, L95, L96, L97, L98, L99, L100) and the two MMP-deficient mutants (M1, M2). The high-intensity-MMP-expressing strains (H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H17, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26, H27, H28, H29, H30, H31, H32, H33, H34, H35, H36, H37, H38, H39, H40, H41, H42, H43, H44, H45, H46, H47, H48, H49, H50, H51, H52, H53, H54, H55, H56, H57, H58, H59, H60, H61, H62, H63, H64, H65, H66, H67, H68, H69, H70, H71, H72, H73, H74, H75, H76, H77, H78, H79, H80, H81, H82, H83, H84, H85, H86, H87, H88, H89, H90, H91, H92, H93, H94, H95, H96, H97, H98, H99, H100) adhered to type II epithelial cells more efficiently than the low-intensity-MMP-expressing strains (L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, L17, L18, L19, L20, L21, L22, L23, L24, L25, L26, L27, L28, L29, L30, L31, L32, L33, L34, L35, L36, L37, L38, L39, L40, L41, L42, L43, L44, L45, L46, L47, L48, L49, L50, L51, L52, L53, L54, L55, L56, L57, L58, L59, L60, L61, L62, L63, L64, L65, L66, L67, L68, L69, L70, L71, L72, L73, L74, L75, L76, L77, L78, L79, L80, L81, L82, L83, L84, L85, L86, L87, L88, L89, L90, L91, L92, L93, L94, L95, L96, L97, L98, L99, L100) and the two MMP-deficient mutants (M1, M2).



On the other hand, the fact that the Mg^{2+} concentration in the medium was not altered by the addition of Mg^{2+} to the medium, and that the Mg^{2+} concentration in the medium was not altered by the addition of Mg^{2+} to the medium, suggests that the Mg^{2+} concentration in the medium was not altered by the addition of Mg^{2+} to the medium.

[illegible]

RESULTS

MHD upregulates human erythropoietin, MII) expression in several *M. tuberculosis* strains (n = 65) has previously been characterized *in vivo* consistently using *in-situ* ISH and ITC-labelled rabbit anti-human IgG pAb's (7). This assay that technically shows that in its one low intensity and one high-intensity peaks. However, the relative proportions of the two peaks vary and thus reflect phase variation. To investigate a putative mechanism of MII) in hemoglobinuria, a series of clinical assays to the expressed MII) either at high or at low intensity (25) was performed. Figure 1 shows representative electron microscopy of high- and low-intensity strains. Similar to previous results, antibody with a specificity MII) pAb IgG does not

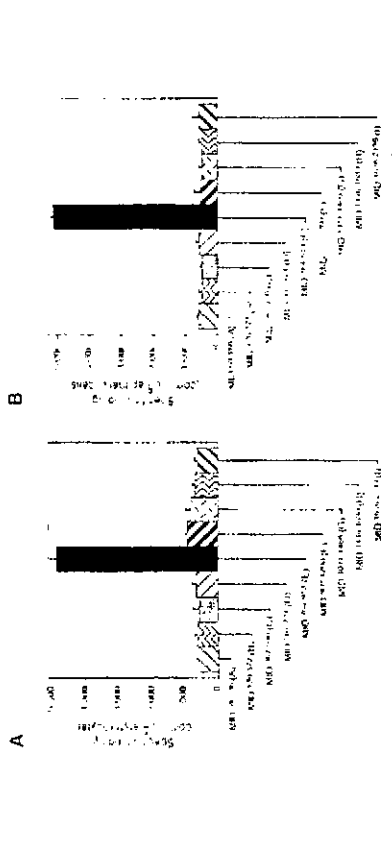


FIG. 4. Adherence of MHD-expressing cells to epithelial cells. (A) Adherence of MHD-expressing cells to A549 cells. (B) Adherence of MHD-expressing cells to HEP-2 cells. The results are expressed as the mean $\pm$ standard deviation of three independent experiments. Each experiment was performed in triplicate.

antibodies directed against full-length MHD¹⁰⁰ or truncated MHD²⁴⁻¹⁰⁰ or MHD¹⁰⁰⁻²⁴ did not inhibit adherence of *M. catarrhalis* to type II alveolar epithelial cells. To further analyze the influence of full-length MHD and MHD²⁴⁻¹⁰⁰ on the adherence of *M. catarrhalis* to epithelial cells, we used the A549 cell line. The effects of full-length MHD and MHD²⁴⁻¹⁰⁰ on the adherence of *M. catarrhalis* to A549 cells were examined. After an incubation of high and low intensity MHD-expressing *M. catarrhalis* isolates with antibodies at 4°C for 90 min followed by washing, the

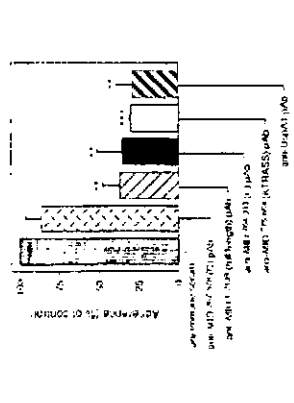


FIG. 5. Adherence of MHD-expressing cells to epithelial cells. Adherence of MHD-expressing cells to A549 cells (A) and HEP-2 cells (B) was examined. The results are expressed as the mean $\pm$ standard deviation of three independent experiments. Each experiment was performed in triplicate.

DISCUSSION

The pathogenesis of *M. catarrhalis* infection is not completely understood, but in recent years an increasing number of virulence factors involved in adhesion and colonization have been determined. The *M. catarrhalis* IgD binding protein in MHD

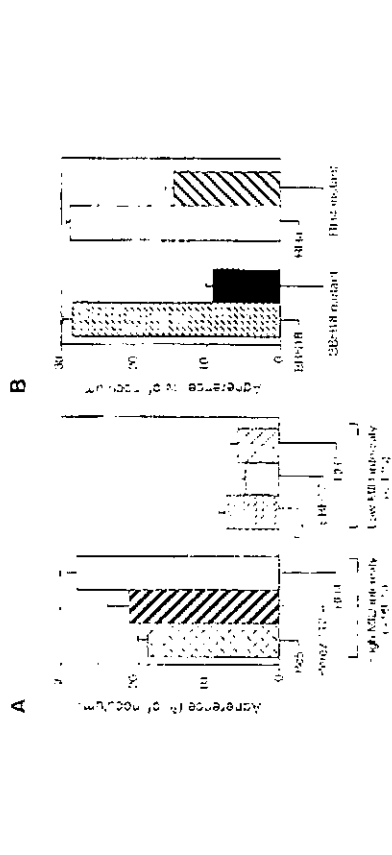


FIG. 6. Adherence of MHD-expressing cells to epithelial cells. (A) Adherence of MHD-expressing cells to A549 cells. (B) Adherence of MHD-expressing cells to HEP-2 cells. The results are expressed as the mean $\pm$ standard deviation of three independent experiments. Each experiment was performed in triplicate.

Antibodies directed against full-length MHD¹⁰⁰ or truncated MHD²⁴⁻¹⁰⁰ or MHD¹⁰⁰⁻²⁴ did not inhibit adherence of *M. catarrhalis* to type II alveolar epithelial cells. To further analyze the influence of full-length MHD and MHD²⁴⁻¹⁰⁰ on the adherence of *M. catarrhalis* to epithelial cells, we used the A549 cell line. The effects of full-length MHD and MHD²⁴⁻¹⁰⁰ on the adherence of *M. catarrhalis* to A549 cells were examined. After an incubation of high and low intensity MHD-expressing *M. catarrhalis* isolates with antibodies at 4°C for 90 min followed by washing, the

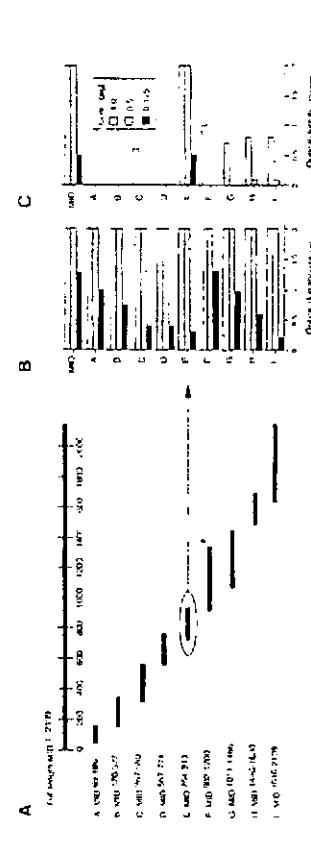


FIG. 7. Adherence of MHD-expressing cells to epithelial cells. Adherence of MHD-expressing cells to A549 cells (A) and HEP-2 cells (B) was examined. The results are expressed as the mean $\pm$ standard deviation of three independent experiments. Each experiment was performed in triplicate.

