

114
106

Señora Jefe
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIAS
Bogotá, D.C.

Radicación: 00000006 00000000 Folios: 2
Fecha: 2003-04-12
Trámite: 002 INVENTOS A 1 MENSAJES SAN PETICION
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00 68.606
Solicitud de Patente a nombre de
SmithKline Beecham Biologicals s.a.
Código 02 - 01 - 538

En relación con la solicitud contenida en el Expediente de la referencia y, en particular, con la publicación del extracto de la misma en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 527 de Abril 30, 2003, por medio del presente escrito muy respetuosamente me permito solicitarle se sirva proceder a efectuar el **EXAMEN DE PATENTABILIDAD** de la solicitud aquí contenida.

Como consecuencia de esta solicitud, acompaño el comprobante de pago por concepto de la misma, Recibo No. 03-40319.

De Usted atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
T.P. No. 2978 del C.S.J.

142
107

SEPTIEMBRE 11 2003
Modificación : 00066606 00000000 Folios: 2
Fecha emisa: 2003-06-11 10:00:00
Remite : 002 PRESENTES A 1 REGISTRO/ 500 PAGO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CANCELACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 40,319
FECHA : JUNIO 11 DE 2003

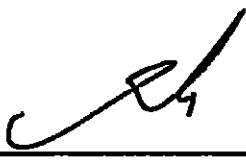
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10940835	11/06/2003	3,523,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
		TOTAL :	\$ 335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

108

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00-66606

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION FUE PUBLICADO

EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 527, DE FECHA 30 DE ABRIL DE 2003, EL

TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL 29 DE JULIO DE 2003.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI

NO **X**

114
109

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

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Smithkline Beecham Biologicals
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00-66606
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	4
	Folios	09

7997

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:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 4 a 59) y las reivindicaciones 1 a 20 (folios: 60 a 63).

La presente solicitud reivindica prioridad GB N° 9921146,8. de 7 de septiembre de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

El objeto de la presente solicitud se refiere a una composición de vacuna que comprende un antígeno del virus de hepatitis B (HBV), un antígeno de papiloma humano (HPV) más un coadyuvante estimulador Th1 y un vehículo. En donde el antígeno de hepatitis es un antígeno de superficie de hepatitis B, el antígeno HPV puede ser L1, L2, E6, E7, el adyuvante estimulador Th1 es 3DMPL y el vehículo se selecciona entre $Al(OH)_3$, $AlPO_4$, tocoferol o emulsión O/W. Las composiciones pueden contener además 1 o más antígenos derivados de EBV, HAV, HSV, VZV, HCMV, Toxoplasma gondii.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 39/00, 39/29, 39/295.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

115
2 110

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40°.

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 7 de septiembre de 1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	WO95/17209	VACCINES	29 de junio de 1995
2	TINDLE ET AL. Virology, Volume 200, Issue 2, pag 547 a 557	Chimeric hepatitis B Core Antigen Particles Containing B- and Th-Epitopes of human Papillomavirus Type 16 E7 Protein induced Specific Antibody and T Helper Responses in Immunised Mice	1 de mayo de 1994
3	LONDOÑO ET AL. Vaccine, Volume 14, issue 6, pag 545-552	Immunisation of mice using Salmonella typhimurium expressing human papillomavirus type 16E7 epitopes inserted into hepatitis b virus core antigen	Abril 1996

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el

estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Las reivindicaciones 1 a 6 de la solicitud en estudio reclaman composiciones de vacunas que comprenden un antígeno de Hepatitis B (HBV), un antígeno de papiloma humano (HPV) más un coadyuvante estimulador Th1 y un vehículo. En donde el antígeno de hepatitis es un antígeno de superficie de Hepatitis B, el antígeno HPV puede ser L1, L2, E6, E7, y el adyuvante estimulador Th1 se selecciona del grupo 3DMPL, QS21, o una mezcla QS21+colesterol+CpG. La composición puede contener una proteína de fusión o una proteína truncada.

El documento Tindle et Al, de ahora en adelante denominado D2, revela el uso del antígeno de superficie de Hepatitis b (HBcAg) como un vehículo inmunogenico para otros epítopes y describe específicamente una partícula quimérica de Hepatitis b (HBcAg) expresando epítopes E7 de HPV. Tras la inmunización de ratones con dichas partículas se observó tanto respuesta humoral como proliferación de Células T.

Siendo que el antígeno (HBcAg) es un antígeno de superficie de hepatitis B se establece que las vacunas de las reivindicaciones 1 a 6 se diferencian de las divulgadas en D1, en el adyuvante estimulador de la respuesta Th1.

Sin embargo en la práctica es común el empleo de adyuvantes estimuladores de la respuesta Th1, tales como 3DMPL, saponinas, QS21 para potenciar la respuesta inmune a un antígeno dado. Esto debido a que la respuesta Th1 a través de interferón alfa esta asociada con respuestas protectoras frente a patógenos intracelulares. De hecho, el Documento WO95/17209 ó D1, divulga en las reivindicaciones 1 y 7 el empleo de 3DMPL y QS21 en vacunas que contienen antígenos de Hepatitis B(HBV), Papiloma virus humano (HPV), toxoplasma, citomegalovirus humano, Herpes Simplex, en forma de emulsión O/W con el objeto de obtener respuestas inmunológicas mejoradas.

Dado que en la anterioridad D1 ya había sido divulgado el uso de adyuvantes 3DMPL y QS21 en vacunas conteniendo antígenos provenientes de Hepatitis B y de Papilomavirus humano (HPV) y en D2 se hablan revelado partículas quiméricas que comprenden la combinación del antígeno de superficie de HBV con el epítope E7 de HPV, resulta obvio para una persona medianamente versada en el desarrollo de vacunas, generar composiciones de vacuna en las cuales se usan las partículas quiméricas o la combinación de antígenos ya conocidas y adicionar los adyuvantes ya recomendados en D1 para los mismos.

Por otra parte, son conocidas en el estado del arte las vacunas polivalentes que incluyen epítopes antigénicos de diferentes orígenes. De esta forma un técnico en la materia podría de manera evidente crear proteínas fusionadas a partir de sus epítopes de interés y de antígenos de patógenos ampliamente conocidos en el estado del arte, para obtener composiciones más inmunogénicas. De esta forma la materia contenida en las reivindicaciones 7 a12 y 14 a 20 carecería de nivel inventivo.

Por último los vehículos de hidróxido y fosfato de aluminio son ampliamente empleados en vacunas y en formulaciones de emulsiones tipo O/W y por ende la reivindicación 13 no sería considerada como inventiva.

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, que era proveer

776
4 112

vacunas combinadas para la prevención frente a infecciones por virus de papiloma humano (HPV) en adolescentes resulta derivado de la combinación de las anterioridades D1 y D2. A lo largo de la solicitud no se encuentra evidencia que la presente invención pueda representar un salto cualitativo respecto de las composiciones existentes en el estado de la técnica.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	TINDLE ET AL	1-12, 14-20	Nivel Inventivo
2	WO95/17209	3-4	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 08 SET. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 1347	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202063	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°: N.A
-------------------------------------	--	--

118
113

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/

Bogotá, D. C.

Doctor(a)
GERMAN CASTILLO GRAU
(apoderado o representante sociedad solicitante)

ASUNTO:	Radicación No.	00-66606
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	7998
	Folios	002

Como resultado de la búsqueda de anterioridad y con fundamento en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

El artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "La oficina nacional competente podrá requerir el informe de expertos o de organismos científicos o tecnológicos que se consideren idóneos, para que emitan opinión sobre la patentabilidad de la invención. Asimismo, cuando lo estime conveniente, podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial.

"De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

"...b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera;...

Si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo señalado en el presente artículo la oficina nacional competente denegará la patente."

Como resultado de la búsqueda de anterioridades se encontró que la solicitud en estudio corresponde con la solicitud internacional y publicada con el número WO0117550. El análisis del informe de búsqueda Internacional de la solicitud extranjera el Examen Preliminar Internacional establece como documentos que afectan la novedad y/o el nivel inventivo del objeto de la solicitud colombiana los siguientes:

TINDLE ET AL. Virology, Volume 200, Issue 2, pag 547 a 557	Chimeric hepatitis B Core Antigen Particles Containing B- and Th-Epitopes of human Papillomavirus Type 16 E7 Protein induced Specific Antibody and T Helper Responses in Immunised Mice
LONDOÑO ET AL. Vaccine, Volume 14, issue 6, pag 545-552	Immunisation of mice using Salmonella typhimurium expressing human papillomavirus type 16E7 epitopes inserted into hepatitis b virus core antigen

119
114

Esta Oficina requiere que el solicitante proporcione en un plazo que no excederá de 3 meses, la copia completa de los artículos mencionados anteriormente. Nos permitimos recordarle que si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo señalado la oficina nacional competente denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única número 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 08 SET. 2005

CONCEPTO TÉCNICO
Número: 1350

EXAMINADOR TÉCNICO
Código # 202063

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 39/39	A1	(11) International Publication Number: WO 95/17209 (43) International Publication Date: 29 June 1995 (29.06.95)
(21) International Application Number: PCT/EP94/04227 (22) International Filing Date: 15 December 1994 (15.12.94) (30) Priority Data: 9326253.3 23 December 1993 (23.12.93) GB (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS (S.A.) [BE/BE]; 89, rue de l'Institut, B-1330 Rixensart (BE). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): MOMIN, Patricia, Marie [BE/BE]; SmithKline Beecham Biologicals (S.A.), 89, rue de l'Institut, B-1330 Rixensart (BE). GARCON, Nathalie, Marie-Joséphine [FR/FR]; SmithKline Beecham Biologicals (S.A.), 89, rue de l'Institut, B-1330 Rixensart (BE). (74) Agent: DALTON, Marcus, Jonathan, William; SmithKline Beecham, Corporate Intellectual Property, SB House, Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9BD (GB).		(81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, 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), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ). Published With international search report.
(54) Title: VACCINES (57) Abstract The present invention provides vaccine compositions comprising an oil in water emulsion optionally with 3 De-O-acylated monophosphoryl lipid A and QS21. The vaccines' compositions are potent inducers of a range of immune responses.		

- 32) - durch Alkylierung mit 2,5-Difluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das [4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,5-difluor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 468 (M+H)⁺;
- 33) - durch Alkylierung mit 2,6-Difluor-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,6-difluor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 468 (M+H)⁺;
- 34) - durch Alkylierung mit 2,4-Difluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 468 (M+H)⁺;
- 35) - durch Alkylierung mit 3,5-Difluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(8,5-difluor-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 468 (M+H)⁺;
- 36) - durch Alkylierung mit 4-Bromomethyl-benzoesäuremethylester, Verseifung des Methylesters während der wässrigen Aufarbeitung und anschließende Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 4-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxy-methyl]-benzoesäure Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 476 (M+H)⁺;
- 37) - durch Alkylierung mit 1-Bromomethyl-4-trifluormethoxy-benzol und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-trifluormethoxy-benzylloxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 516 (M+H)⁺;
- 38) - durch Alkylierung mit 3-Bromomethyl-benzonitril und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das 3-[(3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzylloxy-propoxy)-phenyl]-piperidin-3-yloxy-methyl]-benzonitril Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 457 (M+H)⁺;
- 39) - durch Alkylierung mit 4-Brom-2-fluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das

121
116**VACCINES**

Claims of corresponding document: **US6146632**

What is claimed is:

1. A vaccine composition comprising an antigen and/or antigenic composition, QS21, 3-De-O-acylated monophosphoryl lipid A (3D-MPL) and an oil in water emulsion wherein the oil in water emulsion comprises a metabolizable oil, alpha tocopherol and TWEEN 80 (polyoxyethelene sorbitan monooleate).
2. The vaccine composition according to claim 1 wherein said metabolizable oil is squalene.
3. The vaccine composition according to claim 2 wherein the ratio of QS21:3D-MPL is from 1:10 to 10:1.
4. The vaccine composition according to claim 3 wherein said ratio is from 1:1 to 1:2.5.
5. The vaccine composition according to claim 1 wherein said vaccine is capable of invoking a cytolytic T cell response to said antigen and/or antigenic composition in a mammal.
6. The vaccine composition according to claim 1 wherein said vaccine is capable of stimulating interferon .gamma. production.
7. An immunogenic composition comprising an antigen and/or antigenic composition, QS21, 3-De-O-acylated monophosphoryl lipid A (3D-MPL) and an oil in water emulsion wherein the oil in water emulsion comprises a metabolizable oil, alpha tocopherol and TWEEN 80 (polyoxyethelene sorbitan monooleate) wherein said antigen and/or antigenic composition is selected from the group consisting of Herpes Simplex Virus type 1, Herpes Simplex Virus type 2, Human cytomegalovirus, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis E, Respiratory Syncytial Virus, Human papilloma Virus, Influenza Virus, Salmonella, Neisseria, Borrelia, Chlamydia, Bordetella, Plasmodium and Toxoplasma.
8. An immunogenic composition comprising an antigen and/or antigenic composition, QS21, 3-De-O-acylated monophosphoryl lipid A (3D-MPL) and an oil in water emulsion wherein the oil in water emulsion comprises a metabolizable oil, alpha tocopherol and TWEEN 80 (polyoxyethelene sorbitan monooleate) wherein the antigen and/or antigenic composition is a tumor antigen.
9. A method of treating a mammal having a viral, bacterial or parasitic infection by administering a therapeutically safe and effective amount of the immunogenic composition of claim 7.
10. A method of treating a mammal susceptible to a viral, bacterial or parasitic infection by administering a prophylactically safe and effective amount of the immunogenic composition of claim 7.
11. A method of treating a mammal having cancer by administering a therapeutically safe and effective amount of the immunogenic composition of claim 8.
12. A process for making a vaccine according to claim 1 comprising admixing QS21, 3D-MPL and the oil and water emulsion with an antigen or antigen composition.
13. An immunogenic composition comprising an antigen and/or antigenic composition, QS21, 3-De-O-acylated monophosphoryl lipid A (3D-MPL) and an oil in water emulsion wherein the oil in water emulsion comprises a metabolizable oil, alpha tocopherol and TWEEN 80 (polyoxyethelene sorbitan monooleate) wherein said antigen and/or antigenic composition is selected from the group consisting of Human Immunodeficiency Virus and Feline Immunodeficiency Virus.
14. A method of treating a mammal having a viral infection by administering a therapeutically safe and effective amount of the immunogenic composition of claim 13.
15. A method of treating a mammal susceptible to a viral infection by administering a prophylactically safe and effective amount of the immunogenic composition of claim 13.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



SCIENCE

DIRECT

Register or Login: user name

Password:

Go

Athena/Institution

[Home](#) [Journals](#) [Books](#) [Abstract Databases](#) [My Profile](#) [Alerts](#)[? Help](#)

Quick Search: hepatitis papilloma

within All Full-text Sources

Go

[Search Tips](#)

WELCOME GL

[4 results list](#)

21 of 35

Vaccine

Volume 14, Issue 6, April 1996, Pages 545-552

doi:10.1016/0264-410X(95)00216-N [Cite or Link Using DOI](#)
Copyright © 1996 Published by Elsevier Science Ltd.**Paper****This Document****Abstract**

- Abstract + References
- PDF (1073 K)

Actions

- [E-mail Article](#)

Immunisation of mice using *Salmonella typhimurium* expressing human papillomavirus type 16 E7 epitopes inserted into hepatitis B virus core antigen

L. Patricia Londoño^{*}, Steven Chatfield[†], Robert W. Tindle[‡], Karen Herd^{*}, Xiao-Ming Gao^{*}, Ian Frazer[‡] and Gordon Dougan^{✉, *, ✉}

^{*} Department of Biochemistry, Imperial College of Science, Technology and Medicine, Exhibition Road, London SW7 2AY, UK

[†] Vaccine Research Unit, Medeva Group Research, Department of Biochemistry, Imperial College of Science, Technology and Medicine, Exhibition Road, London SW7 2AY, UK

[‡] Lions Human Immunology Laboratories, University of Queensland, Princess, Alexandra Hospital, Brisbane, Queensland, 4102, Australia

Received 6 July 1995; Revised 14 September 1995; accepted 14 September 1995. Available online 1 March 1999.

Abstract

Live vaccines based on BRD509, an attenuated *S. typhimurium* (aroA, aroD) strain, were constructed that directed the expression of hepatitis B core antigen particles (HBcAg) (BRD969) or HBcAg harbouring human papillomavirus type 16 E7 protein sequences (BRD974), under the control of the *in vivo* inducible *nirB* promoter. These strains were used to orally or intravenously immunise different inbred mouse strains and humoral, secretory and cellular anti-E7 and anti-HBcAg responses were monitored. Both BRD969 and BRD974 induced anti-HBcAg humoral IgG responses following oral or intravenous immunisation of B10 mice, although responses were higher in BRD969 immunised animals. IgG subclass analysis revealed a predominantly IgG2a response in these animals. BRD974, but not BRD969, induced anti-E7 humoral IgG responses. Anti-HBcAg (BRD969 and BRD974) and anti-E7 (BRD974) IgA responses were detected in the intestines of orally immunised mice. Anti-*Salmonella* but not anti-HBcAg or anti-E7 T helper cell responses were detected in mice immunised with BRD509, BRD969 and BRD974. Thus *Salmonella* vaccine strains can

be used to efficiently deliver HBcAg and E7 epitopes to the mucosal and systemic immune systems.

Author Keywords: Papilloma ; *Salmonella*; hepatitis B; virus core antigen

 Corresponding author. To whom correspondence should be addressed.

Vaccine

Volume 14, Issue 6 , April 1996, Pages 545-552

This Document

- ▶ Abstract
- Abstract + References
- PDF (1073 K)

Actions

- [E-mail Article](#)

◀ results list

◁ ○ ○ ▷

21 of 35

◁ ▷

[Home](#) | [Journals](#) | [Books](#) | [Abstract Databases](#) | [My Profile](#) | [Alerts](#)

[? Help](#)

[Contact Us](#) | [Terms & Conditions](#) | [Privacy Policy](#)

Copyright © 2005 Elsevier B.V. All rights reserved. ScienceDirect® is a registered trademark of Elsevier B.V.



SCIENCE

DIRECT

Register or Login: user name

Password:

Go

Athens/Institution

[Home](#) | [Journals](#) | [Books](#) | [Abstract Databases](#) | [My Profile](#) | [Alerts](#)[Help](#)

Quick Search:

within This Volume/Issue

Go

Search Tips

WELCOME GL

[4 results list](#)

22 of 63

Virology

Volume 200, Issue 2, 1 May 1994, Pages 547-557

doi:10.1006/viro.1994.1217 [Cite or Link Using DOI](#)

Copyright © 1994 Academic Press. All rights reserved.

This Document

- ▶ **Abstract**
- **PDF (903 K)**

Actions

- **E-mail Article**

Regular Article

Chimeric Hepatitis B Core Antigen Particles Containing B- and Th-Epitopes of Human Papillomavirus Type 16 E7 Protein Induce Specific Antibody and T-Helper Responses in Immunised Mice

Robert W. Tindle, Karen Herd, Patricia Londoño, Germain J. P. Fernando, Steven N. Chatfield, Karen Malcolm and Gordon Dougan

Papillomavirus Research Unit, Lions Human Immunology Laboratory, Princess Alexandra Hospital, Ipswich Road, BRISBANE, Queensland 4102, Australia; and Department of Biochemistry, Imperial College of Science, Technology and Medicine, LONDON SW7 2AZ, United Kingdom

Available online 25 April 2002.

Abstract

The use of hepatitis B core antigen (HBcAg) as an immunogenic delivery vehicle for foreign epitopes has been reported. Here we report the insertion of DNA sequences encoding immunodominant linear B-epitopes and a "universal" T-helper epitope of human papillomavirus (HPV) type 16 E7 transforming protein into the full-length HBcAg gene cloned into an inducible bacterial expression plasmid (pPN1.0). The resulting chimeric proteins assembled into particles which were highly immunogenic. Mice immunised with particles containing one or two of the three E7 B-epitopes under consideration produced strong epitope-specific antibody responses with both IgG and IgG2a components which recognised eukaryotic E7. T-proliferative responses were elicited to the E7 T-epitope as well as HBcAg T-epitope(s). Lymph node cells from immunised mice produced IL-2 and IL-4 when specifically recalled *in vitro*, indicating stimulation of both Th₁ and Th₂ helper cell compartments. Since HBcAg particles can be administered in adjuvant acceptable for human application and can elicit mucosal responses after nasal or oral immunisation, these results have implications for vaccine design in HPV16-associated anogenital cancer.

Virology

Volume 200, Issue 2, 1 May 1994, Pages 547-557

This Document

- ▶ **Abstract**

- (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-trifluormethyl-benzyl-oxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 500 (M+H)⁺;
 2) - durch Alkylierung mit 4-Fluor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-Fluor-benzyl-oxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 450 (M+H)⁺;
 3) - durch Alkylierung mit 2-Chlor-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-benzyl-oxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 466 (M)⁺;
 10) - durch Alkylierung mit 4-Brom-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-brom-benzyl-oxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 510 (M)⁺;
 15) - durch Alkylierung mit 3-Brom-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(3-brom-benzyl-oxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 511 (M+H)⁺;
 20) - durch Alkylierung mit 4-Iod-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(4-Iod-benzyl-oxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 556 (M+H)⁺;
 25) - durch Alkylierung mit 2-Trifluormethyl-benzylbromid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das (3RS,4RS)-4-[4-(3-Benzyl-oxy-propoxy)-phenyl]-3-(2-trifluormethyl-benzyl-oxy)-piperidin Hydrochlorid als farbloses Öl; MS : 500 (M+H)⁺;
 30) - durch Alkylierung mit 2,4-Dimethyl-benzylchlorid und Abspaltung der BOC-Gruppe mittels Chlorwasserstoff in Methanol das