

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-007266-A-00003-0000

Fecha: 2010-11-03 17:23:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES DE VACUNA DE NEISSERIAL QUE COMPRENDEN UNA COMBINACIÓN DE ANTÍGENOS".-Clase A61K 39/095.-Expediente número 05-007.266A-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 25 de Junio de 2010 y a mi memorial de plazo de 16 de Septiembre de 2010.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1914**, en relación con la Claridad del Capítulo Reivindicatorio y el cumplimiento del requisito de Unidad de Invención, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos y modificaciones, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones:

3. **CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES**

En vista de las objeciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1914** con respecto a la Claridad del Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de forma tal que no se amplía el alcance de la presente solicitud y se superan todas las objeciones presentadas con respecto a la claridad del mismo.

En este sentido, El señor Examinador manifiesta que:

(i) *"La caracterización de la composición presenta una amplitud que excede lo desarrollado por el solicitante y lo evidente frente a los compuestos que poseen acción terapéutica. No se tiene sustento sobre una cantidad indeterminada de conjugados, debido a las múltiples permutaciones que se pueden realizar en términos de adhesinas, toxinas, proteínas de adquisición de Fe y/o proteínas asociadas a la membrana Neisserial. Por lo cual, es claro únicamente, que la característica técnica*

esencial está representada porque la composición comprende el una proteína autotransportadora Neisserial y al menos un antígeno diferente de los mencionados."

Con relación a la anterior objeción, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que **el solicitante en atención a la presente objeción ha decidido limitar el alcance de la reivindicación 1 que se encuentra actualmente presentada.** En este sentido, dicha modificación consistió en combinar la materia objeto de las reivindicaciones 1 y 2 en la nueva reivindicación 1 con lo cual **se revelan de manera concreta y específica los antígenos que pueden formar parte de las composiciones inmunogénicas de la solicitud que se encuentra actualmente bajo trámite.** En consecuencia, el nuevo capítulo reivindicatorio esta dirigido a proteger composiciones inmunogénicas específicas de conformidad con la nueva reivindicación 1, las cuales presentan debido sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la presente invención.

De otra parte, es preciso llamar la atención del señor Examinador al hecho que la presente invención va un poco mas allá del actual desarrollo actual de la técnica. En este sentido, **el solicitante ha mostrado por primera vez que para fabricar una vacuna que puedan inducir anticuerpos con una respuesta bactericida cruzada** (el cual es el propósito principal de una buena vacuna, pues no hay razón por la cual sea útil un anticuerpo que solo puede matar a la cepa de la cual se deriva el antígeno, sino que por el contrario, los anticuerpos útiles deberían ser capaces de matar a un amplio rango de cepas homólogas y heterólogas) **se deben utilizar antígenos preservados de por lo menos 2 (y preferiblemente 3) clases definidas y diferentes de antígenos.**

En este orden de ideas, considero de gran importancia manifestar que dichos antígenos mencionados **están extensamente descritos en la memoria descriptiva de la solicitud como se presentó inicialmente, al igual que los ejemplos reportados** demuestran completamente la veracidad de este hecho, que se constituye como una contribución significativa al estado de la técnica.

De conformidad con lo anterior y para este caso en particular, es preciso dirigir la atención del señor Examinador al hecho que en la descripción de la presente solicitud se demuestra **el efecto sorprendente e inesperado que se deriva de la combinación de un antígeno de una autotransportadora Neisserial con cualquier otro antígeno de otra categoría diferente en la misma composición inmunogénica.**

Para ilustrar lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al **ejemplo 16** de la memoria descriptiva de la presente invención (ver páginas 135-137) **en donde se muestra que la inoculación de ratones con vesículas de**

membrana exterior en las cuales la expresión de los antígenos Hsf (autotransportadora Neisserial) y TbpA había sido regulada de manera ascendente dio como resultado una concentración inesperadamente alta de anticuerpos Hsf, comparada con el valor obtenido en la inoculación con vesícula de membrana exterior en la cual la expresión del antígeno Hsf únicamente se reguló de manera ascendente.

Igualmente, el **ejemplo 17** de la descripción (ver páginas 137-139) de la presente solicitud muestra que la inoculación de ratones con vesículas de membrana exterior en las cuales la expresión de los antígenos Hsf y TbpA había sido regulada de manera ascendente, dio como resultado un incremento dramático en los títulos antibacteriales contra las cepas homólogas y heterólogas con respecto al obtenido con las vesículas de membrana exterior en donde se reguló de forma ascendente la expresión de únicamente el antígeno Hsf.

Finalmente, el **ejemplo 18** revelado en el capítulo descriptivo (ver páginas 139-141) de la solicitud en cuestión muestra el sorprendente efecto que se presenta al mezclar un suero anti-Hsf con un suero anti-TbpA en comparación con el efecto bactericida que se obtiene al administrar cada suero por separado lo cual es una muestra clara del efecto sinérgico alcanzado cuando se mezclan antígenos Neisseriales (Hsf) con otra clase específica de antígenos (por ejemplo TbpA).

En vista de todo lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio de la solicitud que se encuentra actualmente en trámite **si presenta sustento adecuado para toda la materia reclamada**, toda vez que los ejemplos y la información revelada en la memoria descriptiva **muestran de forma explícita y clara las características técnicas de la invención así como también las ventajas de las composiciones inmunogénicas reivindicadas frente al estado de la técnica.**

Ahora bien, señala el señor Examinador que:

(ii) " *La reivindicación 57 obedece a una cepa neisserial genéticamente diseñada, pero no indica las características técnicas de dicha cepa. Por tal razón se encuentra mal definida.*"

Frente a este particular, es preciso señalar al señor Examinador que **la reivindicación 57 que se encuentra presentada actualmente ante esa oficina ha sido cancelada.** Por lo tanto, la objeción presentada por ese Despacho se entiende plenamente superada.

Con relación a las reivindicaciones 80 y 81, objeta el señor Examinador que:

(iii) *"Las reivindicaciones 80-81 no se encuentran correctamente definidas. Es necesario que se definan dichas cláusulas mediante sus características técnicas estructurales."*

Con relación a la anterior objeción, es preciso señalar a ese Despacho que en efecto las reivindicaciones 80 y 81 (nuevas reivindicaciones 55 y 56) **describen características técnicas estructurales**. En este sentido, es preciso señalar que dichas reivindicaciones manifiestan que se requiere que las vesículas de membrana exterior en las cuales los antígenos están presentes sean obtenidas a través del crecimiento de la cepa madre en condiciones de Hierro limitadas.

Así las cosas, es preciso aclarar a ese Despacho que la característica técnica contenida en dichas reivindicaciones **está relacionada explícitamente con el medio en el cual crecen las cepas madre de Neisseria que debe presentar condiciones limitadas de Hierro**.

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las enseñanzas de la memoria descriptiva de la presente solicitud, específicamente desde la página 57 (línea 11) hasta la página 58 (línea 25) en donde se revela detalladamente el crecimiento de las cepas de Neisseria en condiciones limitadas de hierro, así como también las ventajas técnicas que dicha modificación presenta:

"Regulación ascendente de la expresión de antígenos a través del crecimiento en un medio limitado en hierro"

*La regulación ascendente de algunos antígenos en una preparación de vesícula de membrana exterior de la invención se logra preferiblemente a través del aislamiento de vesículas de membrana exterior de una cepa de los padres de Neisseria que crece bajo condiciones de limitación de hierro. **Una baja concentración de hierro en el medio dará como resultado una expresión incrementada de proteínas involucradas en la adquisición de hierro incluyendo TbpA, TbpB, LbpA, LbpB, HpuA, HpuB y P2086.** La expresión de estas proteínas es por lo tanto regulada en forma ascendente sin la necesidad de recombinantemente modificar el gen involucrado, por ejemplo a través de la inserción de un promotor más fuerte o insertando una copia adicional del gen. La invención también podría abarcar la regulación ascendente de proteínas de adquisición de hierro a través del crecimiento en medio con limitación de hierro en donde el gen ha sido recombinantemente modificado.*

La limitación de hierro se logra a través de la adición de un quelatador de hierro al medio de cultivo. Los quelatadores de hierro adecuados incluyen 2,2-Dipiridil, ácido EDDHA(etilenodiamina-di(o-hidroxifenilacético) y Desferal (mesilato de deferoxamina, Sigma). Desferal es el quelatador de hierro preferido y se agrega al medio de cultivo en una concentración de entre 10 y 100 μM , preferiblemente 25-75 μM , más preferiblemente 50-70 μM , de preferencia a 60 μM . El contenido de hierro del medio viene principalmente de extracto de levadura y constituyentes de peptona de soya y la cantidad presente puede variar entre los lotes. Por lo tanto las diferentes concentraciones de Desferal pueden ser óptimas para lograr la regulación ascendente de proteínas de adquisición de hierro en diferentes lotes del medio. Las personas con experiencia en la técnica fácilmente serán capaces de determinar la concentración óptima. En términos básicos, se deberá agregar suficiente quelatador de hierro al medio para regular de manera ascendente la expresión de la proteína regulada con hierro deseada, pero no tanto que afecte adversamente el crecimiento de la bacteria.

Preferiblemente, la regulación ascendente de las proteínas de adquisición de hierro a través del crecimiento bajo condiciones limitadas en hierro se combina con la regulación ascendente recombinante de otros antígenos para que la vesícula de la membrana exterior de la invención se logre.” (resaltado fuera del texto)

Por lo tanto, la objeción expuesta por el señor Examinador se entiende plenamente superada, toda vez que **las reivindicaciones describen de forma clara que el proceso de las reivindicaciones 5 y 7 (nuevas reivindicaciones 4 y 6) se lleva a cabo en condiciones limitadas de hierro** siendo dicha condición una característica técnica fundamental para dicho proceso.

Finalmente, manifiesta el señor Examinador que:

(iv) “El capítulo reivindicatorio no presenta concisión debido a que requiere un elevado número de reivindicaciones para aclarar la materia objeto de la invención.”

Sobre este particular, es preciso señalar que el solicitante **con la única intención de facilitar el trámite, ha decidido eliminar las reivindicaciones 19, 23 a 25, 27 a 34, 36 a 38, 44, 45, 59 a 62, 67 y 75.** En este sentido, es preciso señalar que la materia contenida en el nuevo capítulo reivindicatorio esta dirigida a proteger composiciones de vacuna que comprenden combinaciones específicas de antígenos de conformidad con el nuevo alcance de la reivindicación 1, las cuales están debidamente sustentadas en la memoria descriptiva de la solicitud que se encuentra actualmente en trámite. **En consecuencia, la objeción planteada por el señor Examinador se entiende plenamente superada.**

De conformidad con lo anterior, me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso al reclamar la materia objeto de la presente solicitud y cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **ESTRUCTURA DEL NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

En vista de las modificaciones presentadas, me permito presentar a ese Despacho un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 56 reivindicaciones que se describen a continuación:

Nueva Reivindicación 1: Corresponde a la reivindicación 1 presentada actualmente ante ese Despacho. Se limitó el alcance de dicha reivindicación al incluir específicamente cuales antígenos hacen parte de las composiciones reivindicadas.

Nuevas Reivindicaciones 2 a 17: Corresponden a las reivindicaciones 3 a 18 presentadas actualmente ante ese Despacho.

Nueva Reivindicación 21: Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 26 que se encuentra presentada actualmente en esa oficina.

Nueva Reivindicación 22: Corresponde a la reivindicación 35 actualmente presentada ante esa oficina.

Nuevas Reivindicaciones 23 a 27: Corresponden a las reivindicaciones 37 a 43 presentadas actualmente ante esa oficina.

Nuevas Reivindicaciones 28 a 38: Estas reivindicaciones corresponden a las reivindicaciones 46 a 56 que se encuentran presentadas ante ese Despacho.

Nueva Reivindicación 39: Corresponde a la reivindicación 58 actualmente presentada ante esa oficina.

Nuevas Reivindicaciones 40 a 43: Corresponden a las reivindicaciones 63 a 66 que se encuentran actualmente bajo evaluación en esa oficina.

Nuevas Reivindicaciones 44 a 50: Corresponden a las reivindicaciones 68 a 74 presentadas actualmente ante ese Despacho.

Nuevas Reivindicaciones 51 a 56: Corresponden a las reivindicaciones 76 a 81 presentadas actualmente en esa oficina.

Consecuentemente, el capítulo reivindicatorio modificado es claro y conciso al reclamar las composiciones inmunogénicas que son objeto de la presente solicitud, y por lo tanto cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **UNIDAD DE INVENCION**

Con relación con al requisito de Unidad de Invención, el señor Examinador señala que:

"Las reivindicaciones 59-62 no guardan unidad de invención con la solicitud, debido a que el método de obtención de las vesículas de membrana exterior no presentan relación con la estructura del conjugado que se obtiene en las demás reivindicaciones y el proceso para obtenerlas."

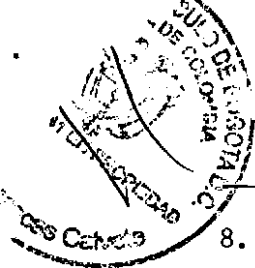
Frente a este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta como anexo al presente memorial, **en donde notará que las reivindicaciones 59 a 62 han sido canceladas**, razón por la cual la objeción presentada por ese Despacho se entiende plenamente superada.

En vista lo anterior, es evidente que el nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 25 de la Decisión Andina 485 de 2000, por lo tanto la objeción relacionada con la unidad de invención de la solicitud en cuestión se entiende superada.

6. **CONCLUSIÓN**

En vista de todo lo anterior, es preciso resaltar que a través de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio así como también de los argumentos presentados, se hace completamente claro cual es el alcance de la materia reclamada en la presente solicitud, razón por la cual se superan las objeciones presentadas a este respecto por el señor Examinador.

7. Anexo me permito presentar copia de las páginas 147 a 162 que corresponden al nuevo Capítulo Reivindicatorio que consta de 56 reivindicaciones, **que reemplaza al actualmente presentado** y en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.



JOSE LLORED A 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 modificaciones y argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte

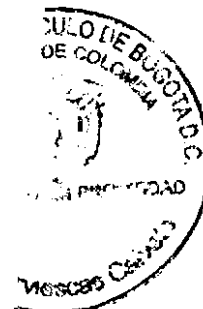
ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE BOGOTÁ D.C.
REPUBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá D.C. de la cual es titular
personalmente Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: 39690713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito. - 4 OCT. 2010
(Art. 24 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE



REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica que comprende por lo menos una autotransportadora Neisserial seleccionada del grupo que consiste de Hsf, Hap, proteasa
5 IgA, AspA y NadA y al menos un antígeno diferente, en donde al menos un antígeno se selecciona de las siguientes categorías:

a) por lo menos una adhesina Neisserial seleccionada del grupo que consiste de FhaB, NspA, PilC, Hsf, Hap, MafA, MafB, Omp26, NMB0315, NMB0995, NMB 1119 y
10 NadA;

b) por lo menos una toxina Neisserial seleccionada del grupo que consiste de FrpA, FrpC, FrpA/C, VapD, NM-ADRT;

c) por lo menos una proteína de adquisición de Fe Neisserial seleccionada del grupo que consiste de TbpA alto, TbpA bajo, TbpB alto, TbpB bajo, LbpA, LbpB, P2086,
15 HpuA, HpuB, Lipo28, Sibp, FbpA, BfrA, BfrB, Bcp, NMB0964 y NMB0293; o

d) por lo menos una proteína asociada con la membrana Neisserial, preferiblemente proteína de membrana exterior integral seleccionada del grupo que consiste de PilQ, OMP85, FhaC, NspA, LbpA, HpuB, TspA, TspB, TdfH, PorB, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, MitA, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB
20 1953, HtrA y PldA.

y en donde los antígenos, cuando están presentes en una vesícula de membrana exterior, han sido regulados en forma ascendente en la vesícula de membrana exterior.

2. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es una composición de subunidad.
3. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde al menos un antígeno de autotransportadora Neisserial comprende el dominio pasajero de Hsf y el al menos un antígeno diferente es seleccionado de la siguiente lista: FhaB, NspA, el dominio pasajero de Hap, el dominio de superficie expuesta de OMP85, FrpA, FrpC, TbpB, LbpB, PldA, PilC y Lipo28.
4. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una preparación de vesícula de membrana exterior, en donde los antígenos han sido regulados en forma ascendente (preferiblemente recombinantemente) en la vesícula de membrana exterior.
5. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde al menos un antígeno de autotransportadora Neisserial comprende Hsf y el al menos un antígeno diferente es seleccionado de la siguiente lista: NspA, Hap, OMP85, HpuA, HpuB, TspA, TspB, FhaC, TbpA (alto), TbpA (bajo), LbpA, TbpB, LbpB, PilQ, NM-ADPRT, P2086, TdfH, PorB, MafA, MafB, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HipA, MltA y PldA;
- en donde el Hsf y el al menos un antígeno diferente son regulados en forma ascendente en la vesícula de membrana exterior.
6. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una composición de subunidad que tiene uno o más de los antígenos, y una preparación

de vesícula de membrana exterior que tiene por lo menos un antígeno, el cual ha sido regulado en forma ascendente en la vesícula de membrana exterior.

7. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende
 5 una composición de subunidad y una preparación de vesícula de membrana exterior, en donde la composición de subunidad comprende por lo menos uno de los antígenos seleccionados de la siguiente lista: FhaB, NspA, el dominio pasajero de Hsf, el dominio pasajero de Hap, el dominio de superficie expuesta de OMP85, FrpA, FrpC, TbpB, LbpB, PilC, Lipo28; y en donde la preparación de la vesícula de membrana exterior que tiene por
 10 lo menos un antígeno el cual ha sido regulado en forma ascendente en la vesícula de membrana exterior y comprende al menos un antígeno regulado en forma ascendente seleccionado de la siguiente lista, el cual es diferente de al menos un antígeno en las composiciones de subunidad: NspA, Hsf, Hap, OMP85, AspA, HpuA, HpuB, TspA, TspB, FhaC, TbpA (alto), TbpA (bajo), LbpA, TbpB, LbpB, PilQ, NM-ADPRT, P2086, TdfH, PorB,
 15 MafA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HipA, MltA y PldA.

8. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-7, que comprende por lo menos dos preparaciones diferentes de vesícula de membrana exterior de la reivindicación 4 o 5.

20

9. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4-8, en donde además se selecciona NspA.

10. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4-9, en
 25 donde además se selecciona Omp85.

11. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4-10, en donde el al menos un antígeno de autotransportadora Neisserial comprende Hsf y el al menos un antígeno diferente comprende TbpA (alto).

5

12. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4-11, en donde el al menos un antígeno de autotransportadora Neisserial comprende Hsf y el al menos un antígeno diferente comprende TbpA (bajo).

10 13. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, que además comprende uno o más antígenos adicionales seleccionados de una lista que consiste de Hap, LbpB, OMP 85 y FrpA.

14. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 que
15 comprende al menos un antígeno de autotransportadora Neisserial seleccionado del grupo que consiste de Hsf, Hap, proteasa IgA, AspA y NadA, FhaB; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (bajo), TbpA (alto), TbpB
20 (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, NspA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

15. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-14, que
25 comprende al menos un antígeno de autotransportadora Neisserial seleccionado del

grupo que consiste de Hsf, Hap, proteasa IgA, AspA y NadA, NspA; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (bajo), TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

16. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-15, que comprende al menos un antígeno de autotransportadora Neisserial seleccionado del grupo que consiste de Hsf, Hap, proteasa IgA, AspA y NadA; TbpA (bajo); y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

17. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-16, que comprende al menos un antígeno de autotransportadora Neisserial seleccionado del grupo que consiste de Hsf, Hap, proteasa IgA, AspA y NadA; TbpA (alto); y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA,

HpuB, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

18. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-17, que
 5 comprende al menos un antígeno de autotransportadora Neisserial seleccionado del grupo que consiste de Hsf, Hap, proteasa IgA, AspA y NadA, OMP85; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, FrpA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, PilQ, MltA,
 10 HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

19. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-18, que
 comprende al menos un antígeno de autotransportadora Neisserial seleccionado del
 15 grupo que consiste de Hsf, Hap, proteasa IgA, AspA y NadA, FrpA; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293,
 20 NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

20. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-19, en donde FrpC se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124,
 25 NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB

(alto), HpuA, HpuB, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

5 21. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, que comprende al menos un antígeno de autotransportadora Neisserial seleccionado del grupo que consiste de Hsf, Hap, proteasa IgA, AspA y NadA, GNA1870; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953,
10 HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

22. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-21, que
15 comprende al menos un antígeno de autotransportadora Neisserial seleccionado del grupo que consiste de Hsf, Hap, proteasa IgA, AspA y NadA, Lipo28; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Sibp, NMB0964,
20 NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

23. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-22, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la
25 expresión de uno o más de IgtB o IgtE, preferiblemente el primero.

24. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-23, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior es incapaz de sintetizar el polisacárido capsular, y ha sido
5 preferiblemente diseñada para así regular de manera descendente la expresión de uno o más de SiaD, crtA, ctrB, ctrC, ctrD, synA (equivalente a synX y SiaA) o synB (equivalente de SiaB y synC (equivalente de siaC), preferiblemente SiaD.

25. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-24, en donde
10 una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de uno o más de OpC, OpA o PorA, preferiblemente PorA.

26. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-25, en donde
15 una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de FrpB.

27. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-26, en donde
20 una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de msbB y/o hrtB, preferiblemente msbB.

28. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-27, que comprende un antígeno derivado de *Neisseria meningitidis*, preferiblemente el serogrupo B.
- 5 29. Las composiciones inmunogénicas de acuerdo con las reivindicaciones 1-28, que comprende un antígeno derivado de *Neisseria gonorrhoeae*.
30. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-29, en donde todos los antígenos neisserial se derivan de *N. meningitidis*, preferiblemente del
10 serogrupo B.
31. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-30, que además comprende uno o más polisacáridos u oligosacáridos capsulares bacterianos.
- 15 32. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 31, en donde los polisacáridos u oligosacáridos capsulares se derivan de bacterias seleccionadas del grupo que consiste de: serogrupo A, C, Y y W-135 de *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae*, Grupo A de *Streptococci*, Grupo B de *Streptococci*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.
- 20 33. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 31-32, en donde el polisacárido u oligosacárido capsular está conjugado a una proteína.
34. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-33, que
25 comprende un auxiliar.

35. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 34, que comprende sales de aluminio, preferiblemente fosfato de aluminio.

5 36. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 34 o 35, que comprende 3D-MPL.

37. Una vacuna que comprende la composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-36, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10

38. Una vacuna que comprende uno o más polinucleótido(s) que codifican al menos una proteína de autotransportadora Neisserial y al menos una proteína diferente cuya expresión se conduce a través de un promotor eucariótico, en donde al menos una proteína de autotransportadora Neisserial es seleccionado del grupo que consiste de Hsf, Hap, proteasa IgA, AspA y NadA, y la al menos otra proteína diferente se selecciona de las siguientes categorías:

15

a) por lo menos una adhesina Neisserial seleccionada del grupo que consiste de FhaB, NspA, PilC, Hap, MafA, MafB, Omp26, NMB0315, NMB0995, NMB 1119 y NadA;

20

b) por lo menos una toxina Neisserial seleccionada del grupo que consiste de FrpA, FrpC, FrpA/C, VapD y NM-ADRT;

- c) por lo menos una proteína de adquisición de Fe Neisserial seleccionada del grupo que consiste de TbpA alto, TbpA bajo, TbpB alto, TbpB bajo, LbpA, LbpB, P2086, HpuA, HpuB, Lipo28, Sibp, FbpA, BfrA, BfrB, Bcp, NMB0964 y NMB0293; o
- 5 d) por lo menos una proteína asociada con la membrana Neisserial, preferiblemente una proteína de membrana exterior integral seleccionada del grupo que consiste de PilQ, OMP85, FhaC, NspA, LbpA, HpuB, TspA, TspB, TdfH, PorB, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, MitA, NMB 1124,
- 10 NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA y PldA.
39. Un método para hacer la composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-36, que comprende un paso de mezclar juntos por lo menos dos antígenos de Neisseria.
- 15 40. Un método para hacer la vacuna de acuerdo con la reivindicación 37, que comprende el paso de combinar la composición inmunogénica de las reivindicaciones 1-36 con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 41. La composición inmunogénica de la reivindicación 14 que comprende Hsf; FhaB; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (bajo), TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, PilQ, MitA, HimD, HisD,

GNA1870, OstA, HlpA, NspA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

42. La composición inmunogénica de la reivindicación 15 que comprende Hsf; NspA; y
 5 por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (bajo), TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315,
 10 NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

43. La composición inmunogénica de la reivindicación 17 que comprende Hsf; TbpA (alto); y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220,
 15 NMB 1313, NMB 1953, HtrA, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

20 44. La composición inmunogénica de la reivindicación 18 que comprende Hsf; OMP85; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, FrpA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp,
 25 NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

45. La composición inmunogénica de la reivindicación 20 que comprende Hsf; FrpC; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.
46. La composición inmunogénica de la reivindicación 21 que comprende Hsf; GNA 1870; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.
47. La composición inmunogénica de la reivindicación 22 que comprende Hsf; Lipo28; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.
48. La composición inmunogénica de la reivindicación 14 que comprende NadA; FhaB; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (bajo),

TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, NspA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

- 5 49. La composición inmunogénica de la reivindicación 15 que comprende NadA; NspA; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (bajo), TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, PilQ, MltA, HimD, HisD, 10 GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

50. La composición inmunogénica de la reivindicación 17 que comprende NadA; TbpA (alto); y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, 15 MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

20

51. La composición inmunogénica de la reivindicación 18 que comprende NadA; OMP85; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, FrpA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB 25 (alto), HpuA, HpuB, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086,

Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

52. La composición inmunogénica de la reivindicación 20 que comprende NadA; FrpC; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, PilQ, MitA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

10

53. La composición inmunogénica de la reivindicación 21 que comprende NadA; GNA 1870; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

15

54. La composición inmunogénica de la reivindicación 22 que comprende NadA; Lipo28; y por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

20

55. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde los antígenos se han regulado de manera ascendente en la vesícula de membrana exterior a

25

través del crecimiento de una cepa madre de *Neisseria* bajo condiciones limitadas de Hierro.

56. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde al menos un antígeno regulado de manera ascendente en la vesícula de membrana exterior ha sido regulado de manera ascendente a través del crecimiento de una cepa madre de *Neisseria* bajo condiciones limitadas de Hierro.