



Industria y Comercio

SUPERINTENDENTE



02 108709 00

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02108709 00000000

Folios: 62

Fecha (MM): 2002-11-29 17:23:00

Ilustración

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **AVENTIS PASTEUR**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 2, avenue Pont Pasteur,
F-69007 Lyon,
Francia.

Domicilio: Lyon, Francia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax:: 217 92 11

E-mail: clientes@camyo.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1- Jean LANG

118, route de Saint Priest,
F-69780 Mions,
Francia.

2- Jean François SALUZZO

53, rue Joliot Curie,
F-69005 Lyon,
Francia.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/06871Publicación Internacional No. WO 01/91790 A1Fecha: 29 de mayo de 2001Fecha : 6 de diciembre de 2001

6

Título (54) COMPOSICION DE VACUNANuevo título: COMPOSICION DE VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE.

7

Clasificación Internacional (51) A61K 39/295, C12N 7/00

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP.

(32) Fecha

30 de mayo de 2000

(31) Número de Solicitud

00420112.5

9

Comprobante de pago No.: 02-70.752 Fecha: 22 de octubre de 2002

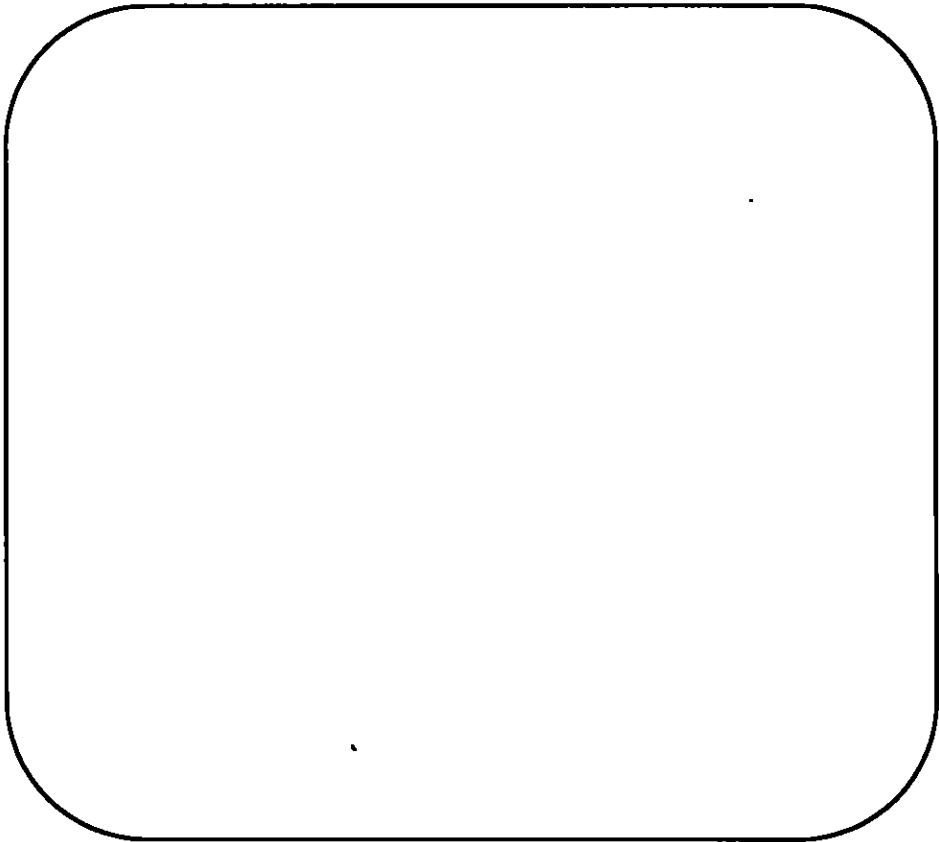
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 378.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

del R

MRE/mrm-Id-3

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 décembre 2001 (06.12.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/91790 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 39/295, C12N 7/00

(74) Mandataires : KERNEIS, Danièle etc.; Aventis Pasteur,
2, avenue Pont Pasteur, F-69007 Lyon (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP01/06871

(81) États désignés (national) : AR, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international : 29 mai 2001 (29.05.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00420112/5 30 mai 2000 (30.05.2000) EP

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet ouestien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-
TIS PASTEUR [FR/FR]; 2, avenue Pont Pasteur, F-69007
Lyon (FR).

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : LANG,
Jenn [FR/FR]; 118, route de Saint Priest, F-69780 Mions
(FR). SALUZZO, Jean, François [FR/FR]; 53, rue Joliot
Curie, F-69005 Lyon (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Titre: VACCINE COMPOSITION

(54) Titre : COMPOSITION VACCINALE

(57) Abstract: The invention concerns a tetravalent vaccine composition against Dengue comprising viruses of each of the atten-
uated strains filed with the CNCM at the Paris Pasteur Institute under reference numbers I-2480, I-2481, I-2482 and I-2483. The
invention is characterized in that the relative amount of the viruses of each of the serotypes is such that the amount of virus of serotype
3 is less than the amount of virus of the other serotypes. In particular, the invention concerns a tetravalent composition wherein the
amount of virus of each of the serotypes 1 to 4, per vaccinating dose, corresponds to the following formulations: 3,2,1,2 or 3,3,1,3
wherein the numbers represent the value of logs10 of the virus dilution required for infecting 50 % of the cells.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet une composition vaccinale tétravalente contre la Dengue, comprenant des virus de chacune
des souches atténuées déposées auprès de la CNCM à l'Institut Pasteur de Paris sous les références I-2480, I-2481, I-2482 et I-2483,
caractérisées en ce que la quantité relative de virus de chacun des sérotypes est telle que la quantité de virus du sérotype 3 est inférieure
à la quantité de virus des autres sérotypes. En particulier, l'invention a pour objet une composition tétravalente dans laquelle la
quantité de virus de chacun des sérotypes 1 à 4, par dose vaccinnante, répond à l'une des formulations suivantes: 3,2,1,2 ou 3,3,1,3
dans lesquelles les chiffres expriment les valeurs des logs 10 de la dilution de virus nécessaire pour infecter 50 % des cellules.

WO 01/91790 A1

COMPOSITION VACCINALE

- 5 L'invention est relative au domaine des vaccins, et en particulier des vaccins vivants atténués. Plus précisément, l'invention est relative à une composition vaccinale tétravalente contre la Dengue dans laquelle la quantité de virus de la Dengue de sérotype 3 est diminuée par rapport à la quantité de virus des autres sérotypes.
- 10 La Dengue, ainsi que sa forme sévère, la fièvre hémorragique est une maladie tropicale d'origine virale. Le virus qui en est responsable fait partie de la famille des Flaviridae (genre Flavivirus), qui comprend également le virus de la fièvre jaune ainsi que celui de l'encéphalite japonaise. On connaît 4 sérotypes susceptibles de provoquer la Dengue. Alors que cette maladie est actuellement en progression dans le monde, aucun vaccin n'est
- 15 actuellement disponible commercialement. En effet, pour pouvoir être proposé avec toutes chances de prévenir efficacement la Dengue, un vaccin doit, tout en présentant des garanties d'inocuité, être capable d'induire chez l'individu auquel il est administré une réponse du système immunitaire susceptible de le protéger lors d'une contamination ultérieure par le virus sauvage. De préférence ce vaccin doit être efficace quelque soit le
- 20 sérotype du virus sauvage. Or, jusqu'à présent, aucun des candidats-vaccins étudiés n'a présenté toutes les qualités nécessaires.

Un vaccin tétravalent contenant les 4 souches déposées auprès de la CNCM de l'Institut Pasteur de Paris sous les références I-2480, I-2481, I-2482, et I-2483, qui sont des souches

25 atténuées des sérotypes 1, 2, 3 et 4 de la Dengue a déjà été testé sur des êtres humains, ainsi que cela a été décrit par Natth BHAMARAPRAVATI et Sutee YOKSAN au Chapitre 17, pages 373-374 de l'ouvrage *DENGUE AND DENGUE HEMORRHAGIC FEVER* édité par D.J. Gubler et G.Kuno, CAB INTERNATIONAL, 1997. Bien que selon cet art antérieur, tous les sujets de l'essai clinique aient globalement séroconverti, sans souffrir de réactions

30 secondaires autres que légères, on a souhaité améliorer la formulation de la composition vaccinale afin de l'optimiser. On a, en effet, voulu disposer d'une composition vaccinale pouvant être administrée à des êtres humains en toute sécurité tout en induisant une séroconversion vis-à-vis de chacun des sérotypes d'un maximum de sujets vaccinés; la composition vaccinale devant en outre pouvoir être préparée dans des conditions

industrielles au moindre coût afin de rendre la vaccination accessible à tous, et notamment aux pays les plus pauvres qui sont parmi ceux les plus touchés par cette maladie.

Pour atteindre ce but, l'invention propose une composition vaccinale tétravalente contre la
5 Dengue, comprenant des virus de chacune des souches atténuées déposées auprès de la
CNCM à l'Institut Pasteur de Paris sous les références I-2480, I-2481, I-2482 et I-2483,
caractérisée en ce que la quantité relative de virus de chacun des sérotypes est telle que la
quantité de virus du sérotype 3 est inférieure à la quantité de virus des autres sérotypes.

10 Selon une caractéristique de l'invention, la quantité de virus, par dose vaccinante, du
sérotype 3 est inférieure d'au moins 1 unité à la quantité de virus des autres sérotypes
lorsque le titre viral est exprimé en log10 de la dilution de virus nécessaire pour infecter
50% des cellules.

15 Selon un mode de réalisation de l'invention, les virus des sérotypes autres que le
sérotype 3 peuvent être présents en quantités égales, ou en proportions telles que la
quantité de virus, par dose vaccinante, du sérotype 1 est supérieure d'au moins 1
unité à la quantité de virus des autres sérotypes lorsque le titre viral est exprimé en
log10 de la dilution de virus nécessaire pour infecter 50% des cellules.

20 De façon surprenante, il a été remarqué qu'avec de telles formulations, les réponses
immunitaires induites chez les personnes vaccinées étaient tout à fait satisfaisantes,
alors que les réactions secondaires étaient très fortement diminuées.

25 Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, la quantité de virus de chacun
des sérotypes 1 à 4, par dose vaccinante, répond à l'une des formulations suivantes :
3,2,1,2 ou 3,3,1,3 dans lesquelles les chiffres expriment les valeurs des logs10 de la
dilution de virus nécessaire pour infecter 50% des cellules.

30 Selon une caractéristique de l'invention, la composition vaccinale est destinée à être
administrée par injection sous-cutanée.

7

Selon un mode particulièrement avantageux, l'administration de la composition vaccinale est effectuée en 2 doses séparées d'au moins 1 mois. En effet, on a remarqué qu'on a alors une réponse en anticorps accrue, et de façon tout à fait inattendue, une fréquence moins grande des réactions secondaires.

5

On a, en outre remarqué, que l'administration d'une seconde dose permettait de "complémenter" la réponse induite lors de la première dose, en ce sens que les individus n'ayant pas séroconverti vis-à-vis d'un certain sérotype lors de la 1^{ère} dose ont la capacité à le faire lors de la 2^{ème} dose; cette observation, associée à la présence d'une réponse immunitaire de type cellulaire mise en évidence lors d'essais cliniques précédents avec des compositions vaccinales comprenant les mêmes souches vivantes atténuées que celles de la présente invention, conduit à penser que la composition vaccinale proposée par la présente invention permet effectivement de prévenir la maladie de la Dengue.

15

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'une composition virale comprenant des virus de chacune des souches atténuées déposées auprès de la CNCM à l'Institut Pasteur de Paris sous les références I-2480, I-2481, I-2482 et I-2483, dans laquelle la quantité relative de virus de chacun des sérotypes est telle que la quantité de virus du sérotype 3 est inférieure à la quantité de virus des autres sérotypes, pour la fabrication d'une composition vaccinale contre la Dengue.

25

L'invention a également pour objet une méthode de vaccination contre la Dengue, selon laquelle on administre à un être humain, une composition vaccinale tétravalente contre la Dengue, comprenant des virus de chacune des souches atténuées déposées auprès de la CNCM à l'Institut Pasteur de Paris sous les références I-2480, I-2481, I-2482 et I-2483, caractérisée en ce que la quantité relative de virus de chacun des sérotypes est telle que la quantité de virus du sérotype 3 est inférieure à la quantité de virus des autres sérotypes.

30

Les souches de virus selon la présente invention ont toutes été obtenues à partir de sérum de patients ayant été atteints de la Dengue en Asie du Sud-Est. Les isollements ont été passés sur cellules de mammifères puis inoculés par voie intra-thoracique (IT) à des moustiques d'élevage (*Toxorhynchites* ou *Aedes aegypti*). Cette étape a permis d'éliminer

d'éventuels virus contaminants qui ne seraient pas des arbovirus ; en effet, seuls les arbovirus migrent au niveau des glandes salivaires du moustique après une administration intra-thoracique ; il fallait donc séparer la tête du reste du corps du moustique et la broyer pour obtenir la souche virale purifiée.

- 5 Ensuite, les virus des sérotypes 1, 2 et 4 ont été passés sur des cellules primaires de rein de chien (PDK), à 32° C, tous les 5 à 10 jours, alors que le virus du sérotype 3 a été atténué par passage sur des cellules de rein de singe (PGMK) puis cultivé sur des cellules pulmonaires de fœtus Rhesus (FRhL).

Les souches atténuées que l'on obtient ont alors les caractéristiques suivantes:

- 10 - Lorsqu'on effectue des titrages sur cellules de mammifères, par exemple sur cellules LLC-MK2 qui sont des cellules issues de rein de singe, les souches atténuées donnent de petites plages comparativement aux souches parentales dont elles dérivent.
- Chez le souriceau nouveau-né, lorsqu'elles sont inoculées par voie intra-cérébrale, elles ont une faible virulence.
- 15 - Chez le singe, lorsqu'elles sont inoculées par voie sous-cutanée, elles provoquent une virémie faible (voire non-détectable).
- Elles ont une sensibilité à une température proche de 40°C.

- Aux termes de la présente invention, on entend par souche dérivée des souches faisant l'objet des dépôts à la CNCM I-2480, I-2481, I-2482 et I-2483, des souches virales obtenues à partir de ces souches, mais qui ont subi des passages supplémentaires sur cellules permissives aux virus, tout en conservant les propriétés mentionnées ci-dessus.
- 20

- La souche 16007, de sérotype 1, a été isolée en 1964 d'un patient atteint de Dengue associé à un syndrome de choc en Thaïlande. Le sérum virémique original a été passé sur des cultures de tissu avant d'être inoculé au moustique *Toxorhynchites amboinensis*. Ensuite, le virus obtenu a été passé sur cellules PGMK pour préparer la semence virale-mère. La semence est ensuite passée sur cellules PDK, jusqu'à 43 fois. La souche obtenue après 13 passages sur cellules PDK présente toutes les caractéristiques d'atténuation pour une utilisation vaccinale ; c'est celle faisant l'objet du dépôt I-2480 effectué auprès de la CNCM de l'Institut Pasteur à Paris.
- 25
- 30

Bien que cette souche soit celle préférée pour la composition vaccinale selon l'invention, il est tout à fait possible d'utiliser une souche qui en est dérivée, et notamment une souche

ayant subi quelques passages supplémentaires sur cellules PDK, ou une souche ayant été cultivée ultérieurement sur des cellules lui permettant de conserver son caractère immunogène tout en n'accroissant pas son caractère virulent. Ainsi, des souches ayant été cultivées sur cellules VERO pourraient également convenir. Toute souche dérivée de la souche I-2480 est considérée comme faisant partie de la présente invention.

La souche 16681, de sérotype 2, a été isolée d'un patient représentant un cas fatal de Dengue en Thaïlande en 1964. Cette souche a été passée 2 fois dans des moustiques *Toxorhynchites ambotensis* et une fois sur cellules de rein de singe pour produire la semence-mère. La souche 16681 PDK 53 convenant aux fins de l'invention et objet du dépôt I-2481 effectué auprès de la CNCM a été obtenue après 53 passages successifs hebdomadaires sur des cellules PDK.

Bien que cette souche soit celle préférée pour la composition vaccinale selon l'invention, il est tout à fait possible d'utiliser une souche qui en est dérivée, et notamment une souche ayant subi quelques passages supplémentaires sur cellules PDK, ou une souche ayant été cultivée ultérieurement sur des cellules lui permettant de conserver son caractère immunogène tout en n'accroissant pas son caractère virulent. Ainsi, des souches ayant été cultivées sur cellules VERO pourraient également convenir. Toute souche dérivée de la souche I-2481 est considérée comme faisant partie de la présente invention.

La souche 16562, de sérotype 3, a été isolée d'un patient atteint de Dengue à Manille en 1972. Elle a été atténuée par 30 passages successifs sur cellules PGMK, puis cultivée sur cellules FRhL. La souche vaccinale 16562 PGMK 30 FRhL 3, objet du dépôt I-2482 effectué auprès de la CNCM et convenant aux fins de l'invention a subi 3 passages successifs sur cellules FRhL après les 30 passages sur cellules PGMK.

Bien que cette souche soit celle préférée pour la composition vaccinale selon l'invention, il est tout à fait possible d'utiliser une souche qui en est dérivée, et notamment une souche ayant subi quelques passages supplémentaires sur cellules PGMK ou FRhL, ou une souche ayant été cultivée ultérieurement sur des cellules lui permettant de conserver son caractère immunogène tout en n'accroissant pas son caractère virulent. Ainsi, des souches ayant été cultivées sur cellules VERO pourraient également convenir. Toute souche dérivée de la souche I-2482 est considérée comme faisant partie de la présente invention.

La souche 1036, de sérotype 4, a été isolée d'un enfant atteint de Dengue classique en Indonésie. Cette souche a été atténuée par passages successifs sur des cellules PDK. La souche 1036 PDK 48, convenant aux fins de l'invention et objet du dépôt I-2483 effectué
5 auprès de la CNCM a été passé 48 fois sur cellules PDK.

Bien que cette souche soit celle préférée pour la composition vaccinale selon l'invention, il est tout à fait possible d'utiliser une souche qui en est dérivée, et notamment une souche ayant subi quelques passages supplémentaires sur cellules PDK, ou une souche ayant été
10 cultivée ultérieurement sur des cellules lui permettant de conserver son caractère immunogène tout en n'accroissant pas son caractère virulent. Ainsi, des souches ayant été cultivées sur cellules VERO pourraient également convenir. Toute souche dérivée de la souche I-2483 est considérée comme faisant partie de la présente invention.

Selon l'invention, la quantité de virus de chacun des sérotypes est de préférence
15 effectuée selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO98/45709 selon laquelle on propage le virus sur des cellules qui sont à la fois permissives au virus mais qui n'induisent pas d'interférence entre les différents sérotypes, telles que les cellules VERO, puis on détermine la quantité de virus de chacun des sérotypes grâce à un anticorps monoclonal spécifique du sérotype que l'on souhaite titrer. Le titre
20 viral est déterminé par la méthode Spearman et Karber et exprimé en dose infectant 50% des cultures cellulaires (CCID₅₀).

Toute autre méthode équivalente à cette méthode, et notamment la méthode des plaques dont les résultats sont exprimés en pfu, peut également être utilisée.

De même toute méthode (telle que l'inoculation aux moustiques vivants) dont les
25 résultats seraient exprimés en une unité complètement différente, mais pour laquelle il serait possible de faire la correspondance avec la méthode décrite dans la demande WO98/45709 peut également être utilisée.

Selon l'invention, on entend par dose vaccinante la quantité de composition vaccinale
30 administrée en une fois à une personne que l'on souhaite vacciner. Cette quantité peut notamment être de 0,5ml lors d'une injection sous-cutanée.

Les compositions vaccinales selon l'invention peuvent comprendre tous les éléments habituellement présents dans un vaccin, et notamment stabilisants, conservateurs, adjuvants. Cependant, de bons résultats ont été obtenus sans adjuvant vaccinal.

- 5 L'exemple qui suit illustre un mode particulier de réalisation de la présente invention.

- On prépare, à partir de suspensions virales vrac comprenant les souches 16007 PDK13, 16681 PDK53, 16562 PGMK30FrhL3 et 1036 PDK48, des compositions tétravalentes ayant les formulations suivantes, dans lesquelles les titres de chacun des sérotypes sont exprimés en $\log_{10}$ de la dilution de virus nécessaire pour infecter 50% des cellules (i.e. en CCID₅₀/dose).
- 10

Groupe	DENGUE 1	DENGUE 2	DENGUE 3	DENGUE 4
A	4	4	4	4
B	3	2	1	2
C	4	4	1	4

Les compositions vaccinales sont préparées sous forme de doses de 0,5 ml.

- 15 Les sujets de l'essai sont des adultes Thaïlandais dont l'âge est compris entre 18 et 40 ans.

Le nombre de sujets pour le groupe A est n=11, pour le groupe B n=5, pour le groupe C n=6.

- L'administration de la composition vaccinale est faite par injection sous-cutanée dans la région deltoïde, en quantité de 0,5ml pour la 1^{ère} dose et en quantité de 0,5ml pour la 2^{ème} dose qui est administrée 6 mois plus tard.
- 20

- On effectue des prélèvements sanguins pour réaliser des dosages en anticorps neutralisants, des détections de virémie ainsi que des dosages de différents paramètres biologiques.
- 25

D'autre part, tous les symptômes relatifs aux réactions indésirables lors de la vaccination ont été observés et sont rapportés dans le tableau 1 ci-dessous sous forme

d'un index de tolérance exprimé en termes de moyenne +/- écart type avec entre parenthèses les valeurs minimale et maximale, que ce soit après la 1^{ère} dose ou après la 2^{ème}.

L'index de tolérance est calculé à partir des réactions systémiques de chaque sujet. Le produit de la durée par la sévérité est calculé pour les réactions systémiques suivantes : fièvre, frissons, malaise, céphalées, myalgie, arthralgie, rash, prurit, douleur oculaire, photophobie et conjonctivite. Puis pour chaque sujet, la valeur maximale entre fièvre et frissons, myalgie et arthralgie, rash et prurit, douleur oculaire, photophobie et conjonctivite est retenue et sommée avec la valeur pour malaise et céphalées. Finalement la moyenne des valeurs des sujets (+/- écart type) est calculé pour chaque groupe. Cet index permet donc, pour chaque sujet, d'évaluer la tolérance en tenant compte du nombre de réactions, de leur sévérité et de leur durée.

15 Tableau 1: Index de tolérance

	Groupe A	Groupe B	Groupe C
1 ^{ère} Dose	27,4 +/- 18,7 (3-63)	11 +/- 4,06 (4-14)	9,2 +/- 9,2 (0-24)
2 ^{ème} Dose	2,36 +/- 2,06 (0-6)	0,6 +/- 0,89 (0-2)	0,5 +/- 0,55 (0-1)

Ces résultats montrent clairement que la composition vaccinale selon l'invention (Groupes B et C) conduit à un index plus faible que la composition vaccinale dans laquelle tous les sérotypes sont présents en quantité égale.

On voit également que les réactions indésirables sont bien moins importantes, et même pratiquement inexistantes, lors de la 2^{ème} dose.

Les résultats relatifs aux anticorps neutralisants vis-à-vis de chacun des sérotypes administrés, exprimés en GMT, sont représentés dans les tableaux 2 et 3 ci-dessous.

25 Les résultats ont été obtenus par test de réduction des plages selon la méthode décrite par Russel et al, "*A plaque reduction test for dengue virus neutralizing antibodies*", Journal of Immunology, 1967;99:285-290, et sont exprimés en inverse de la dilution

qui conduit à une réduction de 50% de la plage de lyse sur des cellules LLC-MK2. Cette méthode consiste à mettre en présence des dilutions de sérums avec un nombre déterminé de particules virales qui inoculées sur les cellules permissive LLCMK2 donnent des plages de lyse, c'est à dire une destruction partielle et localisée du tapis cellulaire. Lorsqu'on réalise le test dans des conditions standardisées la présence d'anticorps neutralisants aboutit à la réduction du nombre des plages de lyse. On exprime le résultat comme la dernière dilution du sérum donnant encore 50% de réduction du nombre total de plages, apprécié comparativement à un test réalisé avec un sérum de référence négatif.

10

Tableau 2: Résultats des titres en anticorps neutralisants (moyenne géométrique) vis-à-vis des sérotypes 1 et 2.

	DENGUE 1					DENGUE 2				
	1 ^{ère} Dose			2 ^{ème} Dose		1 ^{ère} Dose			2 ^{ème} Dose	
	J0	J28	J60	J0	J28	J0	J28	J60	J0	J28
Groupe A	5	45.3	43.3	19.9	137	5	39.5	35.1	25.2	189
Groupe B	5	30.2	21.6	13.5	30.8	5	55.3	54.4	26	91.9
Groupe C	5	5.0	8.13	15.6	60.3	5	48.6	103	112	353

15 Un titre de 5 correspond à un résultat négatif.

Tableau 3: Résultats des titres en anticorps neutralisants (moyenne géométrique) vis-à-vis des sérotypes 3 et 4.

	DENGUE 3					DENGUE 4				
	1 ^{ère} Dose			2 ^{ème} Dose		1 ^{ère} Dose			2 ^{ème} Dose	
	J0	J28	J60	J0	J28	J0	J28	J60	J0	J28
Groupe A	5	489	338	240	324	5	22.7	24.2	18.2	101
Groupe B	5	823	780	109	264	5	27.6	15.3	6.98	15.2
Groupe C	5	224	206	101	205	5	5	5	5	55

20

Ces résultats montrent que, avec les compositions vaccinales selon la présente invention, la réponse immunitaire en anticorps neutralisants est satisfaisante avec un effet de complémentation de cette réponse immunitaire avec la 2nd dose.

- 5 Si l'on exprime ces résultats en taux de séroconversion, i.e. en pourcentage de sujets ayant un titre en anticorps neutralisants supérieur ou égal à 10, on remarque que tous les sujets ont séroconverti vis-à-vis de 3 sérotypes, et que 75% des sujets ayant reçu une composition vaccinale selon l'invention ont séroconverti vis-à-vis des 4 sérotypes.

10

Ainsi, il est possible, grâce à la présente invention de disposer de compositions vaccinales contre la Dengue ayant un profil de sécurité amélioré mais à caractère immunogène conservé.

11
TRAITÉ DE BUDAPEST SUR LA RECONNAISSANCE
INTERNATIONALE DU DÉPÔT DES MICRO-ORGANISMES
AUX FINS DE LA PROCÉDURE EN MATIÈRE DE BREVETS

FORMULE INTERNATIONALE

DESTINATAIRE :

AVENTIS PASTEUR
2, Avenue du Pont Pasteur
69007 LYON

RECEPISSE EN CAS DE DÉPÔT INITIAL,
délivré en vertu de la règle 7.1 par
l'AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE
identifiée au bas de cette page

NOM ET ADRESSE
DU DÉPOSANT

I. IDENTIFICATION DU MICRO-ORGANISME	
Référence d'identification donnée par le DÉPOSANT : 16007 PDK 13/S3236	Numéro d'ordre attribué par l'AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE : I - 2480
II. DESCRIPTION SCIENTIFIQUE ET/OU DÉSIGNATION TAXONOMIQUE PROPOSÉE	
Le micro-organisme identifié sous chiffre I était accompagné : ☒ d'une description scientifique ☒ d'une désignation taxonomique proposée (Cocher ce qui convient)	
III. RÉCEPTION ET ACCEPTATION	
La présente autorité de dépôt internationale accepte le micro-organisme identifié sous chiffre I, qu'elle a reçu le 25 mai 2000 (date du dépôt initial) ¹	
IV. RÉCEPTION D'UNE REQUÊTE EN CONVERSION	
La présente autorité de dépôt internationale a reçu le micro-organisme identifié sous chiffre I le (date du dépôt initial) et a reçu une requête en conversion du dépôt initial en dépôt conforme au Traité de Budapest le (date de réception de la requête en conversion)	
V. AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE	
Nom : CNCM Collection Nationale de Cultures de Microorganismes Adresse : INSTITUT PASTEUR 28, Rue du Docteur Roux F-75724 PARIS CEDEX 19	Signature(s) de la (des) personne(s) compétente(s) pour représenter l'autorité de dépôt internationale ou de l'(des) employé(s) autorisé(s) : Georges WAGENER Date : Paris, le 23 octobre 2000

¹ En cas d'application de la règle 6.4.d), cette date est la date à laquelle le statut
d'autorité de dépôt internationale a été acquis.

Formule DP/4 (page unique)

WO 01/91790

PCT/EP01/06871

12
TRAITE DE BUDAPEST SUR LA RECONNAISSANCE
INTERNATIONALE DU DEPOT DES MICRO-ORGANISMES
AUX FINS DE LA PROCEDURE EN MATIERE DE BREVETS

FORMULE INTERNATIONALE

DESTINATAIRE :

AVENTIS PASTEUR
2, Avenue du Pont Pasteur
69007 LYON

NOM ET ADRESSE
DU DEPOSANT

RECEPISSE EN CAS DE DEPOT INITIAL,
délivré en vertu de la règle 7.1 par
l'AUTORITE DE DEPOT INTERNATIONALE
identifiée au bas de cette page

I. IDENTIFICATION DU MICRO-ORGANISME	
Référence d'identification donnée par le DEPOSANT : 16681 PDK 53/S3239	Numéro d'ordre attribué par l'AUTORITE DE DEPOT INTERNATIONALE : I - 2481
II. DESCRIPTION SCIENTIFIQUE ET/OU DESIGNATION TAXONOMIQUE PROPOSEE	
Le micro-organisme identifié sous chiffre I était accompagné :	
☒ d'une description scientifique	
☒ d'une désignation taxonomique proposée	
(Cochez ce qui convient)	
III. RECEPTION ET ACCEPTATION	
La présente autorité de dépôt internationale accepte le micro-organisme identifié sous chiffre I, qu'elle a reçu le 25 mai 2000 (date du dépôt initial) ¹	
IV. RECEPTION D'UNE REQUETE EN CONVERSION	
La présente autorité de dépôt internationale a reçu le micro-organisme identifié sous chiffre I le (date du dépôt initial) et a reçu une requête en conversion du dépôt initial en dépôt conforme au Traité de Budapest le (date de réception de la requête en conversion)	
V. AUTORITE DE DEPOT INTERNATIONALE	
Nom : CNCM Collection Nationale de Cultures de Microorganismes	Signature(s) de la (des) personne(s) compétente(s) pour représenter l'autorité de dépôt internationale ou sa (ses) employé(s) autorisé(s) : Georges WAGENER
Adresse : INSTITUT PASTEUR 28, Rue du Docteur Roux F-75724 PARIS CEDEX 15	Date : Paris, le 23 octobre 2000

¹ En cas d'application de la règle 6.4.d), cette date est la date à laquelle le statut
d'autorité de dépôt internationale a été acquis.

WO 01/91790

PCT/EP01/06871

13

TRAITÉ DE BUDAPEST SUR LA RECONNAISSANCE
INTERNATIONALE DU DÉPÔT DES MICRO-ORGANISMES
AUX FINS DE LA PROCÉDURE EN MATIÈRE DE BREVETS

FORMULE INTERNATIONALE

DESTINATAIRE :

AVENTIS PASTEUR
2, Avenue du Pont Pasteur
69007 LYON

NOM ET ADRESSE
DU DÉPOSANT

RECEPISSE EN CAS DE DÉPÔT INITIAL,
délivré en vertu de la règle 7.1 par
l'AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE
identifiée au bas de cette page

I. IDENTIFICATION DU MICRO-ORGANISME	
Référence d'identification donnée par le DÉPOSANT : 16562 PQMK 30 FRhL3/S3242	Numéro d'ordre attribué par l'AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE : I - 2482
II. DESCRIPTION SCIENTIFIQUE ET/OU DÉSIGNATION TAXONOMIQUE PROPOSÉE	
Le micro-organisme identifié sous chiffre I était accompagné :	
☒ d'une description scientifique	
☐ d'une désignation taxonomique proposée	
(Cocher ce qui convient)	
III. RÉCEPTION ET ACCEPTATION	
La présente autorité de dépôt internationale accepte le micro-organisme identifié sous chiffre I, qu'elle a reçu le 25 mai 2000 (date du dépôt initial) ¹	
IV. RÉCEPTION D'UNE REQUÊTE EN CONVERSION	
La présente autorité de dépôt internationale a reçu le micro-organisme identifié sous chiffre I le (date du dépôt initial) et a reçu une requête en conversion du dépôt initial en dépôt conforme au Traité de Budapest le (date de réception de la requête en conversion)	
V. AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE	
Nom : CNCM Collection Nationale de Cultures de Microorganismes Adresse : INSTITUT PASTEUR 25, Rue du Docteur Roux F-75724 PARIS CEDEX 15	Signature(s) de la (des) personne(s) compétente(s) pour représenter l'autorité de dépôt internationale ou de l'(des) employé(s) autorisé(s) : Georges WAGENER Date : Paris, le 23 octobre 2000

¹ En cas d'application de la règle 6.4.d), cette date est la date à laquelle le statut
d'autorité de dépôt internationale a été acquis.

TRAITÉ DE BUDAPEST SUR LA RECONNAISSANCE
INTERNATIONALE DU DÉPÔT DES MICRO-ORGANISMES
AUX FINS DE LA PROCÉDURE EN MATIÈRE DE BREVETS

FORMULE INTERNATIONALE

DESTINATAIRE :

AVENTIS PASTEUR
2, Avenue du Pont Pasteur
69007 LYONRECEPISSE EN CAS DE DÉPÔT INITIAL,
délivré en vertu de la règle 7.1 par
l'AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE
identifiée au bas de cette pageNOM ET ADRESSE
DU DÉPOSANT

I. IDENTIFICATION DU MICRO-ORGANISME	
Référence d'identification demandée par le DÉPOSANT : 1036 PDK 48/S3262	Numéro d'ordre attribué par l'AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE : I - 2483
II. DESCRIPTION SCIENTIFIQUE ET/OU DÉSIGNATION TAXONOMIQUE PROPOSÉE	
Le micro-organisme identifié sous chiffre I était accompagné :	
☒ d'une description scientifique	
☒ d'une désignation taxonomique proposée	
(Cocher ce qui convient)	
III. RÉCEPTION ET ACCEPTATION	
La présente autorité de dépôt internationale accepte le micro-organisme identifié sous chiffre I, qu'elle a reçu le 25 mai 2000 (date du dépôt initial) ¹	
IV. RÉCEPTION D'UNE REQUÊTE EN CONVERSION	
La présente autorité de dépôt internationale a reçu le micro-organisme identifié sous chiffre I le (date du dépôt initial) et a reçu une requête en conversion du dépôt initial en dépôt conforme au Traité de Budapest le (date de réception de la requête en conversion)	
V. AUTORITÉ DE DÉPÔT INTERNATIONALE	
Nom : CNCM Collection Nationale de Cultures de Microorganismes Adresse : INSTITUT PASTEUR 28, Rue du Docteur Roux F-75724 PARIS CEDEX 15	Signature(s) de la (des) personne(s) compétente(s) pour représenter l'autorité de dépôt internationale ou de l'(des) employé(s) autorisé(s) : Georges WAGENER Date : Paris, le 23 octobre 2000

¹ En cas d'application de la règle 6.4.d), cette date est la date à laquelle le statut
d'autorité de dépôt internationale a été acquis.

Formule BP/4 (page unique)

TRAITÉ DE BUDAPEST SUR LA RECONNAISSANCE
INTERNATIONALE DU DÉPÔT DES MICRO-ORGANISMES
AUX FINS DE LA PROCÉDURE EN MATIÈRE DE BREVETS

FORMULE INTERNATIONALE

DESTINATAIRE :

Monsieur Hervé TAINURIER
Directeur Juridique
Aventis Pasteur
2, avenue du Pont Pasteur
69367 LYON CEDEX 07

DECLARATION SUR LA VIABILITE,
délivrée en vertu de la règle 10.2 par
l'AUTORITE DE DÉPÔT INTERNATIONALE
identifiée à la page suivante

NOM ET ADRESSE DE LA PARTIE
A LAQUELLE LA DECLARATION SUR LA
VIABILITE EST DELIVREE

I. DEPOSANT	II. IDENTIFICATION DU MICRO-ORGANISME
Nom : AVENTIS PASTEUR	Numéro d'ordre attribué par l'AUTORITE DE DÉPÔT INTERNATIONALE : I - 2480
Adresse : 2, Avenue du Pont Pasteur 69007 LYON	Date du dépôt ou du transfert ¹ : 25 mai 2000
III. DECLARATION SUR LA VIABILITE	
La viabilité du micro-organisme identifié sous chiffre II a été contrôlée le 20 juin 2000 2. A cette date, le micro-organisme	
☒ ³ était viable	
☐ ³ n'était plus viable	

- 1 Indiquer la date du dépôt initial ou, si un nouveau dépôt ou un transfert ont été effectués, la plus récente des dates pertinentes (date du nouveau dépôt ou date du transfert).
- 2 Dans les cas visés à la règle 10.2.a)(i) et (ii), mentionner le contrôle de viabilité le plus récent.
- 3 Cocher la case qui convient.

TRAITÉ DE BUDAPEST SUR LA RECONNAISSANCE
INTERNATIONALE DU DÉPÔT DES MICRO-ORGANISMES
AUX FINS DE LA PROCÉDURE EN MATIÈRE DE BREVETS

FORMULE INTERNATIONALE

DESTINATAIRE :

Monsieur Hervé TAINURIER
Directeur Juridique
Aventis Pasteur
2, avenue du Pont Pasteur
69367 LYON CEDEX 07

DECLARATION SUR LA VIABILITE,
délivrée en vertu de la règle 10.2 par
l'AUTORITE DE DÉPÔT INTERNATIONALE
identifiée à la page suivante

NOM ET ADRESSE DE LA PARTIE
À LAQUELLE LA DECLARATION SUR LA
VIABILITE EST DELIVREE

I. DEPOSANT	II. IDENTIFICATION DU MICRO-ORGANISME
Nom : AVENTIS PASTEUR	Numéro d'ordre attribué par l'AUTORITE DE DÉPÔT INTERNATIONALE : I - 2481
Adresse : 2, Avenue du Pont Pasteur 69007 LYON	Date du dépôt ou du transfert ¹ : 25 mai 2000
III. DECLARATION SUR LA VIABILITE	
La viabilité du micro-organisme identifié sous chiffre II a été contrôlée le 20 juin 2000 2. A cette date, le micro-organisme	
☒ ³ était viable	
☐ ³ n'était plus viable	

1 Indiquer la date du dépôt initial ou, si un nouveau dépôt ou un transfert ont été effectués, la plus récente des dates pertinentes (date du nouveau dépôt ou date du transfert).

2 Dans les cas visés à la règle 10.2.a)ii) et iii), mentionner le contrôle de viabilité le plus récent.

3 Cocher la case qui convient.

TRAITÉ DE BUDAPEST SUR LA RECONNAISSANCE
INTERNATIONALE DU DÉPÔT DES MICRO-ORGANISMES
AUX FINS DE LA PROCÉDURE EN MATIÈRE DE BREVETS

FORMULE INTERNATIONALE

DESTINATAIRE :

Monsieur Hervé TANTURIER
Directeur Juridique
Aventis Pasteur
2, avenue du Pont Pasteur
69367 LYON CEDEX 07

DECLARATION SUR LA VIABILITE,
délivrée en vertu de la règle 10.2 par
l'AUTORITE DE DÉPÔT INTERNATIONALE
identifiée à la page suivante

NOM ET ADRESSE DE LA PARTIE
A LAQUELLE LA DECLARATION SUR LA
VIABILITE EST DELIVREE

I. DEPOSANT	II. IDENTIFICATION DU MICRO-ORGANISME
Nom : AVENTIS PASTEUR	Numéro d'ordre attribué par l'AUTORITE DE DÉPÔT INTERNATIONALE : I - 2482
Adresse : 2, Avenue du Pont Pasteur 69007 LYON	Date du dépôt ou du transfert ¹ : 25 mai 2000
III. DECLARATION SUR LA VIABILITE	
La viabilité du micro-organisme identifié sous chiffre II a été contrôlée la 20 juin 2000 ² . A cette date, le micro-organisme	
☒ ³	était viable
☐ ³	n'était plus viable

1 Indiquer la date du dépôt initial ou, si un nouveau dépôt ou un transfert ont été effectués, la plus récente des dates pertinentes (date du nouveau dépôt ou date du transfert).

2 Dans les cas visés à la règle 10.2.iii) et iii), mentionner le contrôle de viabilité le plus récent.

3 Cocher la case qui convient.

TRAITE DE BUDAPEST SUR LA RECONNAISSANCE
 INTERNATIONALE DU DEPOT DES MICRO-ORGANISMES
 AUX FINS DE LA PROCEDURE EN MATIERE DE BREVETS

FORMULE INTERNATIONALE

DESTINATAIRE :

Monsieur Hervé TAINURIER
Directeur Juridique
Aventis Pasteur
2, avenue du Pont Pasteur
69367 LYON CEDEX 07

DECLARATION SUR LA VIABILITE,
délivrée en vertu de la règle 10.1 par
l'AUTORITE DE DEPOT INTERNATIONALE
identifiée à la page suivante

NOM ET ADRESSE DE LA PARTIE
A LAQUELLE LA DECLARATION SUR LA
VIABILITE EST DELIVREE

I. DEPOSANT	II. IDENTIFICATION DU MICRO-ORGANISME
Nom : AVENTIS PASTEUR Adresse : 2, Avenue du Pont Pasteur 69007 LYON	Membre d'ordre attribué par l'AUTORITE DE DEPOT INTERNATIONALE : I - 2483 Date du dépôt ou du transfert ¹ : 25 mai 2000
III. DECLARATION SUR LA VIABILITE	
La viabilité du micro-organisme identifié sous chiffre II a été contrôlée le 20 juin 2000 ² . A cette date, le micro-organisme ☒ 3 était viable ☐ 3 n'était plus viable	

1 Indiquer la date du dépôt initial ou, si un nouveau dépôt ou un transfert ont été effectués, la plus récente des dates pertinentes (date du nouveau dépôt ou date du transfert).

2 Dans les cas visés à la règle (0.2.ii) et (ii), mentionner le contrôle de viabilité le plus récent.

3 Cocher la case qui convient.

REVENDEICATIONS

1. Composition vaccinale tétravalente contre la Dengue, comprenant des virus de
chacune des souches atténuées déposées auprès de la CNCM à l'Institut Pasteur
5 de Paris sous les références I-2480, I-2481, I-2482 et I-2483, caractérisée en ce
que la quantité relative de virus de chacun des sérotypes est telle que la quantité
de virus du sérotype 3 est inférieure à la quantité de virus des autres sérotypes.
2. Composition vaccinale selon la revendication 1, dans laquelle la quantité de
10 virus, par dose vaccinnante, du sérotype 3 est inférieure d'au moins 1 unité à la
quantité de virus des autres sérotypes lorsque le titre viral est exprimé en log10 de
la dilution de virus nécessaire pour infecter 50% des cellules.
3. Composition vaccinale selon une des revendications précédentes, dans laquelle la
15 quantité de virus, par dose vaccinnante, du sérotype 1 est supérieure d'au moins 1
unité à la quantité de virus des autres sérotypes lorsque le titre viral est exprimé
en log10 de la dilution de virus nécessaire pour infecter 50% des cellules.
4. Composition vaccinale selon une des revendications précédentes selon laquelle la
20 quantité de virus de chacun des sérotypes 1 à 4, par dose vaccinnante, répond à
l'une des formulations suivantes : 3,2,1,2 ou 3,3,1,3 dans lesquelles les chiffres
expriment les valeurs des logs10 de la dilution de virus nécessaire pour infecter
50% des cellules.
- 25 5. Composition vaccinale selon une des revendications précédentes, caractérisée en
ce qu'elle est destinée à être administrée 2 fois séparées d'un intervalle de temps
d'au moins 1 mois.
6. Composition vaccinale selon une des revendications précédentes, caractérisée en
30 ce qu'elle est destinée à une administration sous-cutanée.
7. Utilisation d'une composition virale comprenant des virus de chacune des
souches atténuées déposées auprès de la CNCM à l'Institut Pasteur de Paris sous

les références I-2480, I-2481, I-2482 et I-2483, dans laquelle la quantité relative de virus de chacun des sérotypes est telle que la quantité de virus du sérotype 3 est inférieure à la quantité de virus des autres sérotypes, pour la fabrication d'une composition vaccinale contre la Dengue.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PC1/LP 01/06871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K39/295 C12N7/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C12N		
Documentation searched other than minimum documentation is the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 40933 A (MAHIDOL UNIVERSITY AT SALAYA ;US HEALTH (US)) 19 December 1996 (1996-12-19) abstract page 31 -page 32	1
A	WO 98 45709 A (PASTEUR MERIEUX SERUMS VACC ;SALUZZO JEAN FRANCOIS (FR); GERDIL CA) 15 October 1998 (1998-10-15) cited in the application page 2, line 6 - line 11 -/-	1
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 August 2001		Date of mailing of the international search report 05/09/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1, 8018 Patrasburg 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Te. 31 831 831 831 Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ceder, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC1/EP 01/06871

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GEBLER ET AL. (EDS): "Dengue and dengue hemorrhagic fever" 1997, CAB INTERNATIONAL, NEW YORK, NY XP000956067 cited in the application Bhamarapravati et al.: "Chapter 17 Live attenuated tetravalent dengue vaccine" page 370 -page 373	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/06871

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9640933	A	19-12-1996	AU	6093296 A	30-12-1996
WO 9845709	A	15-10-1998	FR	2761698 A	09-10-1998
			AU	7055298 A	30-10-1998
			CN	1259207 T	05-07-2000
			EP	0974055 A	26-01-2000

CON REFERENCIA A una Solicitud
de Patente colombiana correspondiente
a la Solicitud PCT/EP01/06871

RWS Group plc de Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, Inglaterra, por la presente declara que a su mejor saber y entender lo que sigue, documento preparado por uno de sus traductores competentes y que tiene conocimiento de las lenguas francesa y española, es una traducción verdadera y exacta de la Solicitud PCT registrada con el no. PCT/EP01/06871.

Fecha: 21 de octubre de 2002



S. ANTHONY

Directora

para, y en nombre de, RWS Group plc

(12) Solicitud Internacional publicada según el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT)

(19) Organización Mundial para la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional:
6 de diciembre 2001 (06.12.2001)

(10) Número de publicación Internacional:
WO 01/91790 A1

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 39/295, C12N 7/00 (21) Expediente Internacional: PCT/EP01/06871 (22) Fecha de solicitud internacional: 29 de mayo 2001 (29.05.2001) (25) Idioma de solicitud: Francés (26) Idioma de publicación: Francés (30) Datos de prioridad: 00420112.5 30 de mayo 2000 (30.05.2000) EP (71) Solicitante (para todos los estados designados excepto EE.UK): AVENTIS PASTEUR (FR/FR): 2, avenue Pont Pasteur, F-69007 Lyon (FR) (72) Inventores; e (75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UK): LANG, Jean (FR/FR); 118, route de Saint Priest, F-69780 Mions (FR). SALUZZO, Jean, François (FR/FR); 53, rue Joliot Curie, F-69005 Lyon (FR)	(74) Agentes: KERNEIS, Danièle etc.; Aventis Pasteur, 2, avenue Pont Pasteur, F-69007 Lyon (FR) (81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW. (84) Estados designados (regional): patentes ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patentes euroasiáticas (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patentes europeas (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patentes OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publicado: - con informe internacional de búsqueda <i>Para códigos con dos letras y otras abreviaturas consulte las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada edición regular del boletín PCT</i>
--	--

(Continuación en la próxima página)

(54) Título: COMPOSICIÓN DE VACUNA

(57) Resumen: La invención tiene por objeto una composición de vacuna tetravalente contra el dengue, que comprende virus de cada una de las cepas atenuadas depositadas en el CNCM del Institut Pasteur de Paris bajo las referencias I-2480, I-2481, I-2482 e I-2483, caracterizada porque la cantidad relativa de virus de cada uno de los serotipos es tal que la cantidad de virus de serotipo 3 es inferior a la cantidad de virus de otros serotipos. En particular, la invención tiene por objeto una composición tetravalente en la cual la cantidad de virus de cada uno de los serotipos 1 a 4, por dosis de vacunación, responde a una de las formulaciones siguientes: 3,2,1,2 ó 3,3,1,3 en las cuales las cifras expresan los valores de los $\log_{10}$ de la dilución de virus necesaria para infectar el 50% de las células.

COMPOSICIÓN DE VACUNA

La invención se refiere al ámbito de las vacunas, y en particular de las vacunas vivas atenuadas. Más
5 precisamente, la invención se refiere a una composición de vacuna tetravalente contra el dengue en la cual la cantidad de virus del dengue de serotipo 3 se encuentra disminuida con relación a la cantidad de virus de otros serotipos.

10

El dengue, así como su forma grave, la fiebre hemorrágica, es una enfermedad tropical de origen viral. El virus responsable forma parte de la familia de las Flaviridae (género Flavivirus), que comprende igualmente
15 el virus de la fiebre amarilla así como el de la encefalitis japonesa. Se conocen 4 serotipos que son susceptibles de provocar el dengue. Cuando esta enfermedad se encuentra actualmente en progresión en el mundo, ninguna vacuna se encuentra actualmente disponible
20 comercialmente. En efecto, para poder estar prevenido con todas posibilidades de prevenir eficazmente el dengue, una vacuna debe, presentando garantías de inocuidad, ser capaz de inducir en el individuo al cual se administra una respuesta del sistema inmunitario
25 susceptible de protegerlo en una contaminación ulterior por el virus salvaje. De preferencia la vacuna debe ser eficaz sea cual fuere el serotipo del virus salvaje. Ahora bien, hasta ahora, ninguno de los candidatos a vacunas estudiados ha presentado todas las calidades
30 necesarias.

Una vacuna tetravalente que contiene las 4 cepas depositadas en el CNM del Institut Pasteur de Paris bajo las referencias I-2480, I-2481, I-2482, e I-2483, que son
35 cepas atenuadas de los serotipos 1, 2, 3 y 4 del dengue ha sido sometida ya a ensayo en los seres humanos, tal y

como se ha descrito por Natth BHAMARAPRAVATI y Sutee YOKSAN -en el Capítulo 17, páginas 373-374 de la obra *DENGUE AND DENGUE HEMORRHAGIC FEVER* editado por D.J. Gubler y G. Kuno, CAB INTERNATIONAL, 1997. Aunque según
5 esta técnica anterior, todos los sujetos del ensayo clínico se hayan generalmente seroconvertido, sin padecer reacciones secundarias salvo ligeras, se ha deseado mejorar la formulación de la composición de vacuna con el fin de mejorarla. En efecto, se ha deseado disponer de
10 una composición de vacuna que pueda ser administrada a seres humanos con toda seguridad induciendo una seroconversión respecto a cada uno de los serotipos de un máximo de sujetos vacunados; debiendo la composición de vacuna además poder ser preparada en unas condiciones
15 industriales al menor coste con el fin de que la vacunación sea accesible a todos, y particularmente a los países más pobres que son entre ellos los más afectados por esta enfermedad.

20 Para lograr este fin, la invención propone una composición de vacuna tetravalente contra el dengue, que comprende virus de cada una de las cepas atenuadas depositadas en el CNCM del Institut Pasteur de Paris bajo las referencias I-2480, I-2481, I-2482 e I-2483,
25 caracterizada porque la cantidad relativa de virus de cada uno de los serotipos es tal que la cantidad de virus del serotipo 3 es inferior a la cantidad de virus de los otros serotipos.

30 Según una característica de la invención, la cantidad de virus, por dosis de vacunación, del serotipo 3 es inferior en al menos 1 unidad a la cantidad de virus de los otros serotipos cuando el título viral se expresa en log10 de la dilución de virus necesaria para infectar
35 el 50% de las células.

Según un modo de realización de la invención, los virus de los serotipos distintos del serotipo 3 pueden estar presentes en cantidades iguales, o en proporciones tales que la cantidad de virus, por dosis vacunante, del serotipo 1 sea superior al menos en 1 unidad a la cantidad de virus de los otros serotipos cuando la graduación viral se expresa en log10 de la dilución de virus necesaria para infectar el 50% de las células.

De forma sorprendente, se ha observado que, con tales formulaciones, las respuestas inmunitarias inducidas en las personas vacunadas eran completamente satisfactorias, mientras que las reacciones secundarias se habían disminuido muy significativamente.

Según un modo particular de realización de la invención, la cantidad de virus de cada uno de los serotipos 1 a 4, por dosis de vacunación, responde a una de las formulaciones siguientes:

3,2,1,2 ó 3,3,1,3 en las cuales las cifras expresan los valores de los log10 de la dilución de virus necesaria para infectar el 50% de las células.

Según una característica de la invención, la composición de vacuna está destinada para ser administrada por inyección subcutánea.

Según un modo particularmente ventajoso, la administración de la composición de vacuna se realiza en 2 dosis espaciadas por al menos 1 mes. En efecto, se ha observado que se obtiene entonces una respuesta en anticuerpos incrementada, y de forma completamente inesperada, una frecuencia menos importante de las reacciones secundarias.

Se ha observado además que la administración de una

segunda dosis permitía "complementar" la respuesta inducida en la primera dosis, en este sentido que los individuos que no se hayan seroconvertido respecto a un cierto serotipo en la 1ª dosis tienen la capacidad de hacerlo en la 2ª dosis; esta observación, asociada con la presencia de una respuesta inmunitaria de tipo celular evidenciada en ensayos clínicos precedentes con composiciones de vacunas que comprenden las mismas cepas vivas atenuadas que las de la presente invención, lleva a pensar que la composición de vacuna propuesta por la presente invención permite efectivamente prevenir la enfermedad del dengue.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de una composición viral que comprende virus de cada una de las cepas atenuadas depositadas en el CNCM del Institut Pasteur de París bajo las referencias I-2480, I-2481, I-2482 e I-2483, en la cual la cantidad relativa de virus de cada uno de los serotipos es tal que la cantidad de virus del serotipo 3 es inferior a la cantidad de virus de los otros serotipos, para la fabricación de una composición de vacuna contra el dengue.

La invención tiene igualmente por objeto un método de vacunación contra el dengue, según la cual se administra a un ser humano una composición de vacuna tetravalente contra el dengue que comprende virus de cada una de las cepas atenuadas depositadas en el CNCM del Institut Pasteur de París bajo las referencias I-2480, I-2481, I-2482 e I-2483, caracterizada porque la cantidad relativa de virus de cada uno de los serotipos es tal que la cantidad de virus del serotipo 3 es inferior a la cantidad de virus de los otros serotipos.

Las cepas de virus según la presente invención han

35

sido todas obtenidas a partir de suero de pacientes que han sido afectados por el dengue en el Sudeste Asiático. Las separaciones se realizaron sobre células de mamíferos y luego se inocularon por vía intra-torácica (IT) con mosquitos de ganado (*Toxorhynchites* o *Aedes aegypti*). Esta etapa ha permitido eliminar eventuales virus contaminantes que no fuesen arbovirus; en efecto, sólo los arbovirus migran a nivel de las glándulas salivares del mosquito después de una administración intra-torácica; por consiguiente era preciso separar la cabeza del resto del cuerpo del mosquito y triturarla para obtener la cepa viral purificada.

Seguidamente, los virus de los serotipos 1, 2 y 4 se pasaron por células primarias de riñón de perro (PDK), a 32°C, cada 5 a 10 días, mientras que el virus del serotipo 3 fue atenuado por el paso por células de riñón de mono (PGMK) y luego cultivado sobre células pulmonares de fetos Rhesus (FRhL).

Las cepas atenuadas que se obtienen presentan entonces las características siguientes:

- Cuando se realizan titulaciones sobre células de mamíferos, por ejemplo sobre células LLC-MK2 que son células procedentes de riñón de mono, las cepas atenuadas proporcionan pequeñas zonas en comparación con las cepas parentales de las cuales se derivan.
- En los ratoncillos recién nacidos, cuando se inoculan por vía intra-cerebral, las mismas presentan una baja virulencia.
- En el mono, cuando se inoculan por vía subcutánea, provocan una baja virulencia (incluso no detectable).
- Las mismas tienen una sensibilidad a una temperatura próxima a los 40°C.

En los términos de la presente invención, se entiende por cepa derivada de las cepas que son objeto de los depósitos en el CNCM I-2480, I-2481, I-2482 e I-2483, cepas virales obtenidas a partir de estas cepas, pero que han experimentado pasos suplementarios por células permisivas a los virus, manteniendo las propiedades mencionadas anteriormente.

La cepa 16007, de serotipo 1, fue aislada en 1964 de un paciente aquejado de dengue asociado con un síndrome de choc en Tailandia. El suero virémico original fue pasado por cultivos de tejido antes de ser inoculado al mosquito *Toxorhynchites amboinensis*. Seguidamente, el virus obtenido se pasó por las células PGMK para preparar la simiente viral-madre. La simiente se pasó seguidamente por células PDK, hasta 43 veces. La cepa obtenida después de 13 pasadas por células PDK presenta todas las características de atenuación para una utilización vacunal; es la que es objeto del depósito I-2480 realizado en el CNCM del Institut Pasteur de Paris.

Aunque esta cepa sea la preferida para la composición de vacuna según la invención, es completamente posible utilizar una cepa derivada de la misma, y particularmente una cepa que haya experimentado algunos pasos suplementarios por células PDK, o una cepa que siendo cultivada ulteriormente sobre células le permitan conservar su carácter inmunógeno sin incrementar su carácter virulento. Así, cepas que han sido cultivadas sobre células VERO podrían igualmente convenir. Cualquier cepa derivada de la cepa I-2480 se considera como parte integrante de la presente invención.

La cepa 16681, de serotipo 2, se aisló de un paciente que representa un caso fatal de dengue en Tailandia en 1964. Esta cepa se pasó 2 veces por

37

mosquitos *Toxorhynchites amboinensis* y una vez sobre células-de riñón de mono para producir la simiente-madre. La cepa 16681 PDK 53 adecuada para los fines de la invención y objeto del depósito I-2481 realizado en el

5 CNM, se obtuvo después de 53 pasadas sucesivas hebdomadarias sobre células PDK.

Aunque esta cepa sea la preferida para la composición de vacuna según la invención, es

10 completamente posible utilizar una cepa que se derive de la misma, y particularmente una cepa que haya experimentado algunos pasos suplementarios por células PDK, o una cepa que siendo cultivada ulteriormente sobre células le permitan mantener su carácter inmunógeno sin

15 incrementar su carácter virulento. Así, cepas que han sido cultivadas sobre células VERO podrían igualmente ser adecuadas. Cualquier cepa derivada de la cepa I-2481 se considera como parte integrante de la presente invención.

20 La cepa 16562, de serotipo 3, se separó de un paciente aquejado de dengue en Manila en 1972. La misma se atenuó mediante 30 pasadas sucesivas por células PGMK, luego se cultivó sobre células FRhL. La cepa de vacuna 16562 PGMK 30 FRhL3, objeto del depósito I-2482 realizado

25 en el CNM y adecuada para los fines de la invención experimentó 3 pasadas sucesivas por células FRhL después de las 30 pasadas por células PGMK.

Aunque esta cepa sea la preferida para la

30 composición de vacuna según la invención, es completamente posible utilizar una cepa derivada de la misma, y particularmente una cepa que haya experimentado algunos pasos suplementarios por células PGMK o FRhL, o una cepa que siendo cultivada ulteriormente sobre células

35 le permitan mantener su carácter inmunógeno sin incrementar su carácter virulento. Así, cepas que han

sido cultivadas sobre células VERO podrían igualmente ser adecuadas. Cualquier cepa derivada de la cepa I-2482 se considera como parte integrante de la presente invención.

5 La cepa 1036, de serotipo 4, se separó de un niño aquejado de dengue clásico en Indonesia. Esta cepa fue atenuada mediante pasos sucesivos por células PDK. La cepa 1036 PDK 48, adecuada para los fines de la invención y objeto del depósito I-2483 efectuado en el CNCM, se
10 pasó 48 veces por células PDK.

Aunque esta cepa sea la preferida para la composición de vacuna según la invención, es completamente posible utilizar una cepa derivada de la
15 misma, y particularmente una cepa que haya experimentado algunos pasos suplementarios por células PDK, o una cepa que siendo cultivada ulteriormente sobre células le permitan mantener su carácter inmunógeno sin incrementar su carácter virulento. Así, cepas que hayan sido
20 cultivadas sobre células VERO podrían igualmente convenir. Cualquier cepa derivada de la cepa I-2483 se considera como parte integrante de la presente invención.

Según la invención, la cantidad de virus de cada uno
25 de los serotipos se realiza preferentemente según el método descrito en la solicitud de patente WO98/45709 según la cual se propaga el virus sobre células que son a la vez permisivas al virus pero que no inducen interferencia entre los diferentes serotipos, tales como
30 las células VERO, luego se determina la cantidad de virus de cada uno de los serotipos gracias a un anticuerpo monoclonal específico del serotipo que se desea titular. El título viral se determina por el método Spearman y Karber y se expresa en dosis que infectan el 50% de los
35 cultivos celulares (CCID₅₀).

Cualquier otro método equivalente a este método, y particularmente el método de las zonas cuyos resultados se expresan en pfu, puede igualmente ser utilizado.

5 De igual modo cualquier método (tal como la inoculación con mosquitos vivos) cuyos resultados se expresarían en una unidad completamente diferente, pero para la cual sería posible realizar la correspondencia con el método descrito en la solicitud W098/45709, puede
10 igualmente ser utilizado.

Según la invención, se entiende por dosis vacunante la cantidad de composición de vacuna administrada en una vez a una persona que se desea vacunar. Esta cantidad
15 puede particularmente ser de 0,5 ml en una inyección subcutánea.

Las composiciones de vacunas según la invención pueden comprender todos los elementos habitualmente
20 presentes en una vacuna, y particularmente estabilizantes, conservantes, adyuvantes. Sin embargo, se han obtenido buenos resultados sin adyuvante de vacuna.

El ejemplo que sigue ilustra un modo particular de
25 realización de la presente invención.

Se preparó, a partir de suspensiones virales en desorden incluyendo las cepas 16007 PDK13, 16681 PDK53, 16562 PGMK30FrhL3 y 1036 PDK48, composiciones
30 tetravalentes con las formulaciones siguientes, en las cuales los títulos de cada uno de los serotipos se expresan en log10 de la dilución de virus necesaria para infectar el 50% de las células (por ejemplo en CCID₅₀/dosis).

35

Grupo	DENGUE 1	DENGUE 2	DENGUE 3	DENGUE 4
A	4	4	4	4
B	3	2	1	2
C	4	4	1	4

Las composiciones de vacuna se prepararon en forma de dosis de 0,5 ml.

5 Los sujetos del ensayo son adultos tailandeses cuya edad está comprendida entre 18 y 40 años.

El número de sujetos por grupo A es n=11, para el grupo B n=5, para el grupo C n=6.

10

La administración de la composición de vacuna se realizó por inyección subcutánea en la región deltoide, en cantidad de 0,5 ml para la 1ª dosis y en cantidad de 0,5 ml para la 2ª dosis que se administró 6 meses más tarde.

15

Se realizaron extracciones sanguíneas para realizar dosificados en anticuerpos neutralizantes, detecciones de viremia así como dosificados de diferentes parámetros biológicos.

20

Por otra parte, todos los síntomas relacionados con las reacciones indeseables durante la vacunación fueron observados y se indican en la tabla 1 dada a continuación en forma de un índice de tolerancia expresado en términos de media +/- diferencia tipo con entre paréntesis los valores mínimo y máximo, ya sea después de la 1ª dosis o después de la 2ª.

25

30 El índice de tolerancia se calculó a partir de las reacciones sistémicas de cada sujeto. El producto de la duración por la gravedad se calculó para las reacciones

41

sistémicas siguientes: fiebre, escalofríos, malestar, cefaleas, mialgia, artralgia, sarpullido, prurito, dolor ocular, fotofobia, y conjuntivitis. Luego para cada sujeto, el valor máximo entre fiebre y escalofríos, mialgia y artralgia, sarpullido y prurito, dolor ocular, fotofobia y conjuntivitis es retenido y sumado con el valor para malestar y cefaleas. Por último la media de los valores de los sujetos (+/- diferencia tipo) se calculó para cada grupo. Este índice permitió por consiguiente, para cada sujeto, evaluar la tolerancia teniendo en cuenta el número de reacciones, su gravedad y su duración.

Tabla 1: Índice de tolerancia

	Grupo A	Grupo B	Grupo C
1ª dosis	27,4 +/-18,7 (3-63)	11 +/-4,06 (4-14)	9,2 +/-9,2 (0-24)
2ª dosis	2,36+/-2,06 (0-6)	0,6+/-0,89 (0-2)	0,5+/-0,55 (0-1)

Estos resultados muestran claramente que la composición de vacuna según la invención (Grupos B y C) conduce a un índice más bajo que la composición de vacuna en la cual todos los serotipos están presentes en cantidad igual.

Se aprecia igualmente que las reacciones indeseables son bastante menos importantes, e incluso prácticamente inexistentes, en la 2ª dosis.

Los resultados relacionados con los anticuerpos neutralizantes respecto a cada uno de los serotipos administrados, expresados en GMT, se representan en las tablas 2 y 3 dadas a continuación.

Los resultados se obtuvieron por ensayo de reducción de las zonas según el método descrito por Russel y col., "A plaque reduction test for dengue virus neutralizing antibodies", Journal of Immunology, 1967; 99:285-290, y se expresan a la inversa de la dilución que conduce a una reducción del 50% de la zona de lisis sobre células LLC-MK2. Este método consiste en poner en presencia diluciones de sueros con un número determinado de partículas virales que inoculadas sobre las células permisivas LLCMK2 proporcionan zonas de lisis, es decir una destrucción parcial y localizada del tapiz celular. Cuando se realiza el ensayo en condiciones convencionales la presencia de anticuerpos neutralizantes conduce a la reducción del número de zonas de lisis. Se expresa el resultado como la última dilución del suero que proporciona aún el 50% de reducción del número total de zonas, observado en comparación con un ensayo realizado con un suero de referencia negativo.

Tabla 2: Resultados de los títulos en anticuerpos neutralizantes (media geométrica) respecto a los serotipos 1 y 2.

	DENGUE 1					DENGUE 2				
	1ª dosis			2ª dosis		1ª dosis			2ª dosis	
	D0	D28	D60	D0	D28	D0	D28	D60	D0	D28
Grupo A	5	45,3	43,3	19,9	137	5	39,5	35,1	25,2	189
Grupo B	5	30,2	21,6	13,5	30,8	5	55,3	54,4	26	91,9
Grupo C	5	5,0	8,13	15,6	60,3	5	48,6	103	112	353

Un título de 5 corresponde a un resultado negativo

Tabla 3: Resultados de los títulos en anticuerpos

neutralizantes (media geométrica) respecto a los serotipos 3 y 4

	DENGUE 3					DENGUE 4				
	1ª dosis			2ª dosis		1ª dosis			2ª dosis	
	D0	D28	D60	D0	D28	D0	D28	D60	D0	D28
Grupo A	5	489	338	240	324	5	22,7	24,2	18,2	101
Grupo B	5	823	780	109	264	5	27,6	15,3	6,98	15,2
Grupo C	5	224	206	101	205	5	5	5	5	55

- 5 Estos resultados muestran que, con las composiciones de vacunas según la presente invención, la respuesta inmunitaria en anticuerpos neutralizantes es satisfactoria con un efecto de complementación de esta respuesta inmunitaria con la 2ª dosis.
- 10
- Si se expresan estos resultados en porcentaje de seroconversión, es decir en porcentaje de sujetos con un título en anticuerpos neutralizantes superior o igual a 10, se observa que todos los sujetos han sido
- 15 seroconvertidos respecto a 3 serotipos, y que el 75% de los sujetos que ha recibido una composición de vacuna según la invención se han seroconvertido respecto a los 4 serotipos.
- 20 Así, es posible, gracias a la presente invención disponer de composiciones de vacunas contra el dengue con un perfil de seguridad mejorado pero de carácter inmunógeno conservado.

**TRATADO DE BUDAPEST SOBRE EL RECONOCIMIENTO
INTERNACIONAL DEL DEPÓSITO DE MICROORGANISMOS PARA FINES DE
TRAMITACIÓN EN MATERIA DE PATENTES**

FÓRMULA INTERNACIONAL

DESTINATARIO:

AVENTIS PASTEUR
2, Avenue du Pont Pasteur
69007 LYON

Recibo en caso de depósito inicial,
entregado en virtud de la normativa 7.1 por
la autoridad de depósito internacional
identificada en la parte inferior de esta página

**NOMBRE Y DIRECCIÓN
DEL SOLICITANTE**

I. IDENTIFICACIÓN DEL MICROORGANISMO	
Referencia de identificación dada por el solicitante: 18007 PDK 13/S3236	Número de orden otorgado por la autoridad de depósito Internacional: 1 - 2480
II. DESCRIPCIÓN CIENTÍFICA Y/O DESIGNACIÓN TAXONÓMICA PROPUESTA	
El microorganismo identificado bajo el apartado I estaba acompañado: ☐ de una descripción científica ☐ de una designación taxonómica propuesta (puntear lo que proceda)	
III. RECEPCIÓN Y ACEPTACIÓN	
La presente autoridad de depósito Internacional acepta el microorganismo identificado bajo el apartado I que ha recibido el 25 de Mayo 2000 (fecha de depósito inicial) ¹	
IV. RECEPCIÓN DE UNA PETICIÓN EN CONVERSIÓN	
La presente autoridad de depósito internacional ha recibido el microorganismo identificado bajo el apartado I el (fecha de depósito inicial) y ha recibido una petición de conversión del depósito inicial en depósito conforme al Tratado de Budapest el (fecha de recepción de la petición de conversión)	
V. AUTORIDAD DE DEPÓSITO INTERNACIONAL	
Nombre: CNCM Collection Nationale de Cultures de Microorganismes Dirección: INSTITUT PASTEUR 28, Rue du Docteur Roux F-75724 PARIS CEDEX 15	Firma(s) de la(s) persona(s) competente(s) para representar la autoridad de depósito Internacional o del (de los) empleado(s) autorizado(s): GEORGES WAGENER [Firma] Fecha: París, el 23 de Octubre 2000

¹ En caso de aplicación de la normativa 8.4.d), esta fecha es la fecha en la cual ha tenido lugar la autoridad de depósito internacional

**TRATADO DE BUDAPEST SOBRE EL RECONOCIMIENTO
INTERNACIONAL DEL DEPÓSITO DE MICROORGANISMOS PARA FINES DE
TRAMITACIÓN EN MATERIA DE PATENTES**

FÓRMULA INTERNACIONAL

DESTINATARIO:

AVENTIS PASTEUR
2, Avenue du Pont Pasteur
69007 LYON

Recibo en caso de depósito inicial,
entregado en virtud de la normativa 7.1 por
la autoridad de depósito internacional
identificada en la parte inferior de esta página

**NOMBRE Y DIRECCIÓN
DEL SOLICITANTE**

I. IDENTIFICACIÓN DEL MICROORGANISMO	
Referencia de identificación dada por el solicitante: 16681 PDK 53/S3239	Número de orden otorgado por la autoridad de depósito internacional: 1 - 2481
II. DESCRIPCIÓN CIENTÍFICA Y/O DESIGNACIÓN TAXONÓMICA PROPUESTA	
El microorganismo identificado bajo el apartado I estaba acompañado: ☐ de una descripción científica ☐ de una designación taxonómica propuesta (puntear lo que proceda)	
III. RECEPCIÓN Y ACEPTACIÓN	
La presente autoridad de depósito internacional acepta el microorganismo identificado bajo el apartado I que ha recibido el 25 de Mayo 2000 (fecha de depósito inicial) ¹	
IV. RECEPCIÓN DE UNA PETICIÓN EN CONVERSIÓN	
La presente autoridad de depósito internacional ha recibido el microorganismo identificado bajo el apartado I el (fecha de depósito inicial) y ha recibido una petición de conversión del depósito inicial en depósito conforme al Tratado de Budapest el (fecha de recepción de la petición de conversión)	
V. AUTORIDAD DE DEPÓSITO INTERNACIONAL	
Nombre: CNCM Collection Nationale de Cultures de Microorganismes Dirección: INSTITUT PASTEUR 28, Rue du Docteur Roux F-75724 PARIS CEDEX 15	Firma(s) de la(s) persona(s) competente(s) para representar la autoridad de depósito internacional o del (de los) empleado(s) autorizado(s): GEORGES WAGENER (Firma) Fecha: París, el 23 de Octubre 2000

¹ En caso de aplicación de la normativa 6.4.d), esta fecha es la fecha en la cual ha tenido lugar la autoridad de depósito internacional

TRATADO DE BUDAPEST SOBRE EL RECONOCIMIENTO
INTERNACIONAL DEL DEPÓSITO DE MICROORGANISMOS PARA FINES DE
TRAMITACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

FÓRMULA INTERNACIONAL

DESTINATARIO:

AVENTIS PASTEUR
2, Avenue du Pont Pasteur
69007 LYON

Recibo en caso de depósito inicial,
entregado en virtud de la normativa 7.1 por
la autoridad de depósito internacional
identificada en la parte inferior de esta página

NOMBRE Y DIRECCIÓN
DEL SOLICITANTE

I. IDENTIFICACIÓN DEL MICROORGANISMO	
Referencia de identificación dada por el solicitante: 16562 PGMK 30 FRhL3/S3242	Número de orden otorgado por la autoridad de depósito Internacional: I - 2482
II. DESCRIPCIÓN CIENTÍFICA Y/O DESIGNACIÓN TAXONÓMICA PROPUESTA	
El microorganismo identificado bajo el apartado I estaba acompañado: ☐ de una descripción científica ☐ de una designación taxonómica propuesta (puntear lo que proceda)	
III. RECEPCIÓN Y ACEPTACIÓN	
La presente autoridad de depósito internacional acepta el microorganismo identificado bajo el apartado I que ha recibido el 25 de Mayo 2000 (fecha de depósito inicial) ¹	
IV. RECEPCIÓN DE UNA PETICIÓN EN CONVERSIÓN	
La presente autoridad de depósito internacional ha recibido el microorganismo identificado bajo el apartado I el (fecha de depósito inicial) y ha recibido una petición de conversión del depósito inicial en depósito conforme al Tratado de Budapest el (fecha de recepción de la petición de conversión)	
V. AUTORIDAD DE DEPÓSITO INTERNACIONAL	
Nombre: CNCM Collection Nationale de Cultures de Microorganismes	Firma(s) de la(s) persona(s) competente(s) para representar la autoridad de depósito internacional o del (de los) empleado(s) autorizado(s): GEORGES WAGENER
Dirección: INSTITUT PASTEUR 28, Rue du Docteur Roux F-75724 PARIS CEDEX 15	[Firma] Fecha: París, el 23 de Octubre 2000

¹ En caso de aplicación de la normativa 8.4.d), esta fecha es la fecha en la cual ha tenido lugar la autoridad de depósito internacional

**TRATADO DE BUDAPEST SOBRE EL RECONOCIMIENTO
INTERNACIONAL DEL DEPÓSITO DE MICROORGANISMOS PARA FINES DE
TRAMITACIÓN EN MATERIA DE PATENTES**

FÓRMULA INTERNACIONAL

DESTINATARIO:

AVENTIS PASTEUR
2, Avenue du Pont Pasteur
69007 LYON

Recibo en caso de depósito inicial,
entregado en virtud de la normativa 7.1 por
la autoridad de depósito internacional
identificada en la parte inferior de esta página

**NOMBRE Y DIRECCIÓN
DEL SOLICITANTE**

I. IDENTIFICACIÓN DEL MICROORGANISMO	
Referencia de identificación dada por el solicitante: 1036 PDK 48/S3282	Número de orden otorgado por la autoridad de depósito internacional: I - 2483
II. DESCRIPCIÓN CIENTÍFICA Y/O DESIGNACIÓN TAXONÓMICA PROPUESTA	
El microorganismo identificado bajo el apartado I estaba acompañado: ☐ de una descripción científica ☐ de una designación taxonómica propuesta (puntear lo que proceda)	
III. RECEPCIÓN Y ACEPTACIÓN	
La presente autoridad de depósito internacional acepta el microorganismo identificado bajo el apartado I que ha recibido el 25 de Mayo 2000 (fecha de depósito inicial) ¹	
IV. RECEPCIÓN DE UNA PETICIÓN EN CONVERSIÓN	
La presente autoridad de depósito internacional ha recibido el microorganismo identificado bajo el apartado I el (fecha de depósito inicial) y ha recibido una petición de conversión del depósito inicial en depósito conforme al Tratado de Budapest el (fecha de recepción de la petición de conversión)	
V. AUTORIDAD DE DEPÓSITO INTERNACIONAL	
Nombre: CNCM Collection Nationale de Cultures de Microorganismes Dirección: INSTITUT PASTEUR 28, Rue du Docteur Roux F-75724 PARIS CEDEX 15	Firma(s) de la(s) persona(s) competente(s) para representar la autoridad de depósito internacional o del (de los) empleado(s) autorizado(s): GEORGES WAGENER [Firma] Fecha: París, el 23 de Octubre 2000

¹ En caso de aplicación de la normativa 6.4.d), esta fecha es la fecha en la cual ha tenido lugar la autoridad de depósito internacional

**TRATADO DE BUDAPEST SOBRE EL RECONOCIMIENTO
INTERNACIONAL DEL DEPÓSITO DE MICROORGANISMOS PARA FINES DE
TRAMITACIÓN EN MATERIA DE PATENTES**

FÓRMULA INTERNACIONAL

DESTINATARIO:

Sr. Hervé TANTURIER
Directeur Juridique
Aventis Pasteur
2, avenue du Pont Pasteur
69367 LYON CEDEX 07

DECLARACIÓN SOBRE LA VIABILIDAD,
otorgada en virtud de la normativa 10.2 por la
AUTORIDAD DE DEPÓSITO INTERNACIONAL
Identificada en la página siguiente

**NOMBRE Y DIRECCIÓN DE LA
PARTE A LA CUAL ES ENTREGADA
LA DECLARACIÓN DE VIABILIDAD**

I. SOLICITANTE	II. IDENTIFICACIÓN DEL MICROORGANISMO
Nombre: AVENTIS PASTEUR Dirección: 2, Avenue du Pont Pasteur 69007 LYON	Número de orden otorgado por la AUTORIDAD DE DEPÓSITO INTERNACIONAL: I - 2480 Fecha de depósito o de la transferencia ¹ 25 de Mayo 2000
III. DECLARACIÓN SOBRE LA VIABILIDAD	
La viabilidad del microorganismo identificado en el apartado II ha sido controlada el 20 de Junio 2000 ² . En esta fecha, el microorganismo ☒ ³ era viable ☐ ³ no era ya viable	

1 Indicar la fecha de depósito inicial o, si se ha hecho un nuevo depósito o una transferencia,
la más reciente de las fechas pertinentes (fecha del nuevo depósito o fecha de la transferencia).

2 En los casos considerados en la normativa 10.2.a) i) y ii), mencionar el control de viabilidad más reciente.

3 Marcar la casilla que convenga

49

TRATADO DE BUDAPEST SOBRE EL RECONOCIMIENTO
INTERNACIONAL DEL DEPÓSITO DE MICROORGANISMOS PARA FINES DE
TRAMITACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

FÓRMULA INTERNACIONAL

DESTINATARIO:

Sr. Hervé TANTURIER
Directeur Juridique
Aventis Pasteur
2, avenue du Pont Pasteur
69367 LYON CEDEX 07

DECLARACIÓN SOBRE LA VIABILIDAD,
otorgada en virtud de la normativa 10.2 por la
AUTORIDAD DE DEPÓSITO INTERNACIONAL
identificada en la página siguiente

NOMBRE Y DIRECCIÓN DE LA
PARTE A LA CUAL ES ENTREGADA
LA DECLARACIÓN DE VIABILIDAD

I. SOLICITANTE	II. IDENTIFICACIÓN DEL MICROORGANISMO
Nombre: AVENTIS PASTEUR Dirección: 2, Avenue du Pont Pasteur 69007 LYON	Número de orden otorgado por la AUTORIDAD DE DEPÓSITO INTERNACIONAL: I - 2481 Fecha de depósito o de la transferencia ¹ 25 de Mayo 2000
III. DECLARACIÓN SOBRE LA VIABILIDAD	
La viabilidad del microorganismo identificado en el apartado II ha sido controlada el 20 de Junio 2000 ² . En esta fecha, el microorganismo ☒ ³ era viable ☐ ³ no era ya viable	

1 Indicar la fecha de depósito inicial o, si se ha hecho un nuevo depósito o una transferencia,
la más reciente de las fechas pertinentes (fecha del nuevo depósito o fecha de la transferencia).

2 En los casos considerados en la normativa 10.2.a) (i) y (ii), mencionar el control de viabilidad más reciente.

3 Marcar la casilla que convenga

**TRATADO DE BUDAPEST SOBRE EL RECONOCIMIENTO
INTERNACIONAL DEL DEPÓSITO DE MICROORGANISMOS PARA FINES DE
TRAMITACIÓN EN MATERIA DE PATENTES**

DESTINATARIO:

Sr. Hervé TAINURIER
Directeur Juridique
Aventis Pasteur
2, avenue du Pont Pasteur
69387 LYON CEDEX 07

FÓRMULA INTERNACIONAL

DECLARACIÓN SOBRE LA VIABILIDAD,
otorgada en virtud de la normativa 10.2 por la
AUTORIDAD DE DEPÓSITO INTERNACIONAL
identificada en la página siguiente

**NOMBRE Y DIRECCIÓN DE LA
PARTE A LA CUAL ES ENTREGADA
LA DECLARACIÓN DE VIABILIDAD**

I. SOLICITANTE	II. IDENTIFICACIÓN DEL MICROORGANISMO
Nombre: AVENTIS PASTEUR Dirección: 2, Avenue du Pont Pasteur 69007 LYON	Número de orden otorgado por la AUTORIDAD DE DEPÓSITO INTERNACIONAL: I - 2483 Fecha de depósito o de la transferencia ¹ 25 de Mayo 2000
III. DECLARACIÓN SOBRE LA VIABILIDAD	
La viabilidad del microorganismo identificado en el apartado II ha sido controlada el 20 de Junio 2000 ² . En esta fecha, el microorganismo	
☒ ³ era viable	
☐ ³ no era ya viable	

1 Indicar la fecha de depósito inicial o, si se ha hecho un nuevo depósito o una transferencia,
la más reciente de las fechas pertinentes (fecha del nuevo depósito o fecha de la transferencia).

2 En los casos considerados en la normativa 10.2.a) II) y III), mencionar el control de viabilidad más reciente.

3 Marcar la casilla que convenga

REIVINDICACIONES

1. Composición de vacuna tetravalente contra el dengue, que comprende virus de cada una de las cepas
5 atenuadas depositadas en el CNCM en el Institut Pasteur de Paris bajo las referencias I-2480, I-2481, I-2482 e I-2483, caracterizada porque la cantidad relativa de virus de cada uno de los serotipos es tal que la cantidad de virus del serotipo 3 es inferior a la cantidad de virus
10 de los otros serotipos.

2. Composición de vacuna según la reivindicación 1, en la cual la cantidad de virus, por dosis de vacunación, del serotipo 3 es inferior en al menos 1 unidad a la
15 cantidad de virus de los otros serotipos cuando la titulación viral se expresa en $\log_{10}$ de la dilución de virus necesaria para infectar el 50% de las células.

3. Composición de vacuna según una de las
20 reivindicaciones anteriores, en la cual la cantidad de virus, por dosis de vacunación, del serotipo 1 es superior en al menos 1 unidad a la cantidad de virus de los otros serotipos cuando la titulación viral se expresa en $\log_{10}$ de la dilución de virus necesaria para infectar
25 el 50% de las células.

4. Composición de vacuna según una de las reivindicaciones anteriores según la cual la cantidad de virus de cada uno de los serotipos 1 a 4, por dosis
30 vacunante, responde a una de las formulaciones siguientes: 3,2,1,2 ó 3,3,1,3 en las cuales las cifras expresan los valores de los $\log_{10}$ de la dilución de virus necesaria para infectar el 50% de las células.

35 5. Composición de vacuna según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque está

destinada para ser administrada 2 veces separadas por un intervalo de tiempo de al menos 1 mes.

6. Composición de vacuna según una de las
5 reivindicaciones anteriores, caracterizada porque está destinada para una administración subcutánea.

7. Utilización de una composición viral que
comprende virus de cada una de las cepas atenuadas
10 depositadas en el CNCM del Institut Pasteur de Paris bajo las referencias I-2480, I-2481, I-2482 e I-2483, en la cual la cantidad relativa de virus de cada uno de los serotipos es tal que la cantidad de virus del serotipo 3 es inferior a la cantidad de virus de los otros
15 serotipos, para la fabricación de una composición de vacuna contra el dengue.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Dem. Internationale No
 PC1/EP 01/06871

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K39/295 C12N7/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K C12N		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 40933 A (MAHIDOL UNIVERSITY AT SALAYA ;US HEALTH (US)) 19 décembre 1996 (1996-12-19) abrégé page 31 -page 32	1
A	WO 98 45709 A (PASTEUR MERIEUX SERUMS VACC ;SALUZZO JEAN FRANCOIS (FR); GERDIL CA) 15 octobre 1998 (1998-10-15) cité dans la demande page 2, ligne 6 - ligne 11 --- -/-	1
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou être pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'insolite) 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée 'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention 'X' document particulièrement pertinent; l'inven. ou revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément 'Y' document particulièrement pertinent; l'inven. ou revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier 'Z' document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 28 août 2001		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 05/09/2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Palatzen 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-6040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-6010		Fonctionnaire autorisé Ceder, O

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Don	Internationale No
PC1, CP 01/06871	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	GEBLER ET AL. (EDS): "Dengue and dengue hemorrhagic fever" 1997, CAB INTERNATIONAL, NEW YORK, NY XP000956067 cité dans la demande Bhamarapratati et al.: "Chapter 17 Live attenuated tetravalent dengue vaccine" page 370 -page 373	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs

aux familles de brevets

Date internationale No

PC 1, EP 01/06871

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9640933 A	19-12-1996	AU 6093296 A	30-12-1996
WO 9845709 A	15-10-1998	FR 2761698 A	09-10-1998
		AU 7055298 A	30-10-1998
		CN 1259207 T	05-07-2000
		EP 0974055 A	26-01-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PC1/EP 01/06871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K39/295 C12N7/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C12N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 40933 A (MAHIDOL UNIVERSITY AT SALAYA ;US HEALTH (US)) 19 December 1996 (1996-12-19) abstract page 31 -page 32	1
A	WO 98 45709 A (PASTEUR MERIEUX SERUMS VACC ;SALUZZO JEAN FRANCOIS (FR); Gerdil CA) 15 October 1998 (1998-10-15) cited in the application page 2, line 6 - line 11	1
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (are specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 August 2001		Date of mailing of the international search report 05/09/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentrehan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 eps nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ceder, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PC1/EP 01/06871

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GEBLER ET AL. (EDS): "Dengue and dengue hemorrhagic fever" 1997 , CAB INTERNATIONAL , NEW YORK, NY XP000956067 cited in the application Bhamarapravati et al.: "Chapter 17 Live attenuated tetravalent dengue vaccine" page 370 -page 373	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/06871

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9640933	A	19-12-1996	AU	6093296 A	30-12-1996
WO 9845709	A	15-10-1998	FR	2761698 A	09-10-1998
			AU	7055298 A	30-10-1998
			CN	1259207 T	05-07-2000
			EP	0974055 A	26-01-2000

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(artículo 36 y norma 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario PM0005	SECUENCIA A SEGUIR Ver la notificación de transmisión del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional No PCT/EP01/06871	Fecha del depósito internacional (día/mes/año) 29/05/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30/05/2000
Clasificación internacional de las patentes (CIB) o clasificación nacional y CIB A61K39/295		
Solicitante AVENTIS PASTEUR, y col.		
1. El presente informe de examen preliminar internacional, establecido por la administración encargada del examen preliminar internacional, se transmite al solicitante conforme al artículo 36. 2. Este informe comprende 2 hojas, incluida la portada de esta hoja Se acompañan anexos, es decir de hojas de la descripción, de las reivindicaciones o de los dibujos que han sido modificados y que sirven de base al presente informe o de hojas que contienen rectificaciones a la Administración encargada del examen preliminar internacional (ver la normativa 70.16 y la instrucción 607 de las instrucciones administrativas del PCT) Estos anexos comprenden hojas		
3. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: I X Base del informe II Prioridad III X Ausencia de formulación de opinión en cuanto a novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial IV X Falta de unidad de invención V (ilegible) VI Algunos documentos citados VII Irregularidad en la solicitud internacional VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 19/12/2001	Fecha de terminación del presente informe 03/01/2002	
Nombre y dirección de la administración encargada del examen preliminar internacional Office Européen des Brevets D-80298 Munich	Funcionario autorizado DE BUNDEL E R J	

**INFORME DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional nº PCT/EP 01/06871

I. Base del informe

- 1** El presente informe de examen preliminar internacional se basa en la solicitud tal como se ha presentado inicialmente

III. Falta de formulación de opinión respecto a la novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

- 2** La cuestión de saber si la invención cuya protección se solicita parece ser nueva, implicar una actividad inventiva o ser susceptible de aplicación industrial no es ni será objeto de examen preliminar internacional (artículo 34.4.a) i) ii) PCT: véase igualmente el informe de búsqueda internacional) en lo que respecta:

2.1 Las solicitudes que comprenden reivindicaciones independientes no necesarias (generalmente no es necesario tener más de una reivindicación independiente de la misma categoría, artículo 6 PCT);

2.2 Un tema que no ha sido objeto de una búsqueda (artículo 17.2a), norma 66.1e) PCT).

V. Declaración motivada según el artículo 35.2 en cuanto a la novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

- 3.** En la medida en que el examen preliminar internacional ha sido realizado (véase punto III indicado anteriormente), conviene hacer la observación siguiente (artículo 35.2 y 3.b), norma 70.7 y 70.B.ii) PCT):

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera como evidente que la invención cuya protección se solicita en las reivindicaciones independientes responde a los criterios enunciados en el artículo 33.1) PCT, es decir que parece

ser nueva, implicar una actividad inventiva y ser susceptible de aplicación industrial.



62

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 02108709 00000000

Folios: 62

Fecha (IMP): 2002-11-29 17:23:00

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 70,752
FECHA : OCTUBRE 22 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
IVEL R. ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7030362	22/10/2002	39,342,000.00

***** CONCEPTO *****

MT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

N: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : [Signature]

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

66 12543-841-001-6

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	(☒)
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	(☒)
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	(☒)
Descripcion de la invencion	()	(☒)
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(☒)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ☒	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del		
- Material que incorpora el diseño - - - - -	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
Firma Responsable		
Fecha		