

PETITORIO



03 012693 00

Radicación : 03012693 00000000
 Fecha (RD): 2003-02-14 17:11:11
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
 Folios: 39

**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: GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. Dirección: Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Rixensart, Bélgica. Lugar de Constitución: Bélgica. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
---------------------------------	--	--

③ REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 17.159.881 TP 10.784
---	--	---

④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: VANDEVELDE, Vincent. Dirección: GlaxoSmithKline Biologicals, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart. Nacionalidad o Domicilio: Bélgica.
----------------------------------	--

⑤ **PCT (86)**
 Solicitud Internacional No. PCT/IB01/01711 Fecha: 14/08/01
 Publicación Internacional No. WO 02/13858 A1 Fecha: 21/02/02

⑥ **Título (54) "VACUNA DE DOSIS SÓLIDA ORAL"**

⑦ **Clasificación Internacional (51) A81K 39/39**

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	15/08/00	0020089.91

⑨ **Comprobante de Pago No.** 02-86,456
 03-4,849 **Fecha:** Diciembre 24 de 2002
 Enero 23 de 2003

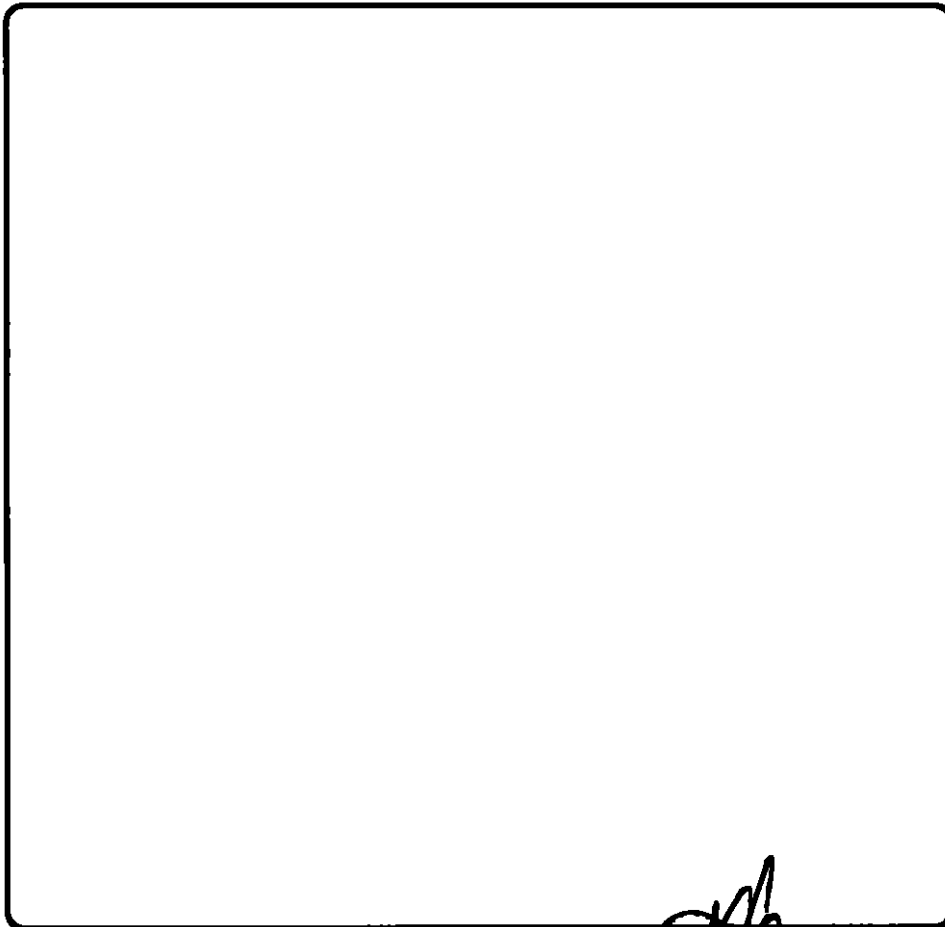
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional 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.
- ☐ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03012693 00000000
Fecha (MM): 2003-02-14 17:11:11 Folios: 59
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,456
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

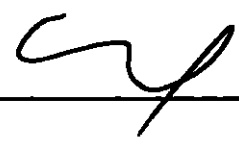
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

NIT : 800176089-2



Comercio

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 4,849
FECHA : ENERO 23 DE 2003

Radicación : 03012693 00000000
Fecha (AMB) : 2003-02-14 17:11:11
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 39 CIA

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6382707	23/01/2003	660,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
	TOTAL :	22,000.00

SUM: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB 01/01711

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 A61K39/39 A61K39/00 A61K9/20 A61K39/02 A61K39/12

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, BIOSIS, CHEM ABS Dato, EMBASE, LIFESCIENCES, MEDLINE, PAJ, WPI Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 99 21579 A (SEAGER HARRY; SCHERER CORP R P (US)) 6 de Mayo de 1999 (1999-05-06)	1-6, 8-13,15, 17-19
Y	página 1, línea 34-página 2, línea 15; página 3, líneas 15-22; página 5, línea 36-página 6, línea 14; página 12, línea 28-página 13, línea 30; página 14, línea 22-página 15, línea 30 & GB 1 548 022 A 4 de Julio de 1979 (1979-07-04)	7,14,16
Y	SEAGER H: "Productos de liberación de fármacos y la forma de Zydis de rápida-disolución". JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, vol. 50, no. 4, Abril de 1998 (1998-04), páginas 375-382, XP001037891 ISSN: 0022-3573 citado en la solicitud página 378-página 379	7,14,16

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se
considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de
presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de
prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra
citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u
otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional
pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación
internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la
solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta
la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no
puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende
un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no
puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el
documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha
combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

10 de Diciembre de 2001

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

27/12/2001

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Renggli, J

folios 4-6 de Extracto y
Tarjetas . 04-07-2003

8
5

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB 01/01711

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	WO 01 12797 A (DENAMUR FRANCOISE; POLISZCZAK ANNICK (BE); SMITHKLINE BEECHAM BIOL) 22 de Febrero de 2001 (2001-02-22) páginas 9-12; página 34; reivindicaciones —	1-16,18, 19

**Solicitud Internacional No.
PCT/IB 01/01711**

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9921579 A	06-05-1999	AU	9635998 A	17-05-1999
		EP	1024824 A1	09-08-2000
		WO	9921579 A1	06-05-1999
WO 0112797 A	22-02-2001	AU	6996100 A	13-03-2001
		WO	0112797 A2	22-02-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No
PCT/IB 01/01711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K39/39 A61K39/00 A61K9/20 A61K39/02 A61K39/12

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

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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, LIFESCIENCES, MEDLINE, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 21579 A (SEAGER HARRY ;SCHERER CORP R P (US)) 6 May 1999 (1999-05-06)	1-6, 8-13,15, 17-19
Y	page 1, line 34-page 2, line 15; page 3, lines 15-22; page 5, line 36-page 6, line 14; page 12, line 28-page 13, line 30; page 14, line 22-page 15, line 30	7,14,16
Y	& GB 1 548 022 A 4 July 1979 (1979-07-04) SEAGER H: "Drug-delivery products and the Zydys fast-dissolving dosage form." JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, vol. 50, no. 4, April 1998 (1998-04), pages 375-382, XP001037891 ISSN: 0022-3573 cited in the application page 378 -page 379	7,14,16
-/-		

☒ 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 (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.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 December 2001

Date of mailing of the international search report

27/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Renggl, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No

PCT/IB 01/01711

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 12797.A (DENAMUR FRANCOISE ;POLISZCZAK ANNICK (BE); SMITHKLINE BEECHAM BIOL) 22 February 2001 (2001-02-22) pages 9-12; page 34; claims	1-16, 18, 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 01/01711

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9921579	A	06-05-1999	AU	9635998 A	17-05-1999
			EP	1024824 A1	09-08-2000
			WO	9921579 A1	06-05-1999
WO 0112797	A	22-02-2001	AU	6996100 A	13-03-2001
			WO	0112797 A2	22-02-2001

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

21 de Febrero de 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/13858 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 39/39, 39/00, 9/20, 39/02, 39/12

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/IB01/01711

(22) Fecha de Registro Internacional: Agosto 14 de 2001
(14.08.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 0020089.91 Agosto 15 de 2000 (15.08.2000) GB

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A. [BE/BE]; Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): VANDE-VELDE, Vincent [BE/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(74) Agente: EASEMAN, Richard, Lewis; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).

(81) Estados Designados (nacionales): 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 (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: VACUNA ORAL DE DOSIS SÓLIDA

(57) Resumen: La presente invención se refiere a novedosas formulaciones de vacuna adecuadas para administración oral. Las formulaciones de vacuna están en forma sólida que comprenden antígeno y un excipiente adecuado, el cual después de insertado dentro de la boca, se disuelve rápidamente en la saliva, de esta forma se libera la vacuna dentro de la boca. Específicamente, la forma sólida puede consistir de una tableta de vacuna que es formada a partir de una solución líquida o suspensión por sublimación, preferiblemente sublimación por liofilización. Las vacunas preferidas son aquellas que contienen antígenos que son derivados de patógenos que normalmente infectan o invaden el huésped a través de la membrana mucosa, o aquellas vacunas que además comprenden un antiácido. Particularmente las vacunas preferidas son combinación de vacunas que comprenden más de un antígeno, y más preferiblemente cuando los antígenos son de más de un patógeno.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 February 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/13858 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 39/39, 39/00, 9/20, 39/02, 39/12

(21) International Application Number: PCT/IB01/01711

(22) International Filing Date: 14 August 2001 (14.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0020089.91 15 August 2000 (15.08.2000) GB

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A.
[BE/BE]; Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): VANDE-VELDE,
Vincent [BE/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals, Rue de
l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(74) Agent: EASEMAN, Richard, Lewis; GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property, Two New Horizons Court,
Brentford, Middlesex TW8 9LP (GB).

(81) Designated States (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.

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

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ORAL SOLID DOSE VACCINE

(57) Abstract: The present invention relates to novel vaccine formulations suitable for oral administration. The vaccine formulations are in a solid form comprising antigen and suitable excipient, which after insertion into the mouth, rapidly dissolve in saliva, thereby releasing the vaccine into the mouth. Specifically, the solid form may consist of a cake of vaccine which is formed from a liquid solution or suspension by sublimation, preferably sublimation by lyophilisation. Preferred vaccines are those containing antigens which are derived from pathogens that normally infect or invade the host through a mucosal membrane, or those vaccines that further comprises an antacid. Particularly preferred vaccines are combination vaccines that comprise more than one antigen, and more preferably when the antigens are from more than one pathogen.

WO 02/13858 A1

13

15
12

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente RE/FL/B45233	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/IB01/01711	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14/08/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 15/08/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K39/39		
Solicitante SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 5 páginas, incluyendo la carátula.

☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de 2 páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda
05/03/2002

Fecha de terminación de este reporte
08.10.2002

Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 cpmu d
Fax: +49 89 2399-4465

Funcionario autorizado

Renggli, J

Teléfono No. +49 89 2399 7461

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-26 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-24 como se recibieron en 05/07/2002 con carta de 03/07/2002

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☒ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó (Regla 70.2 (c)):

17
1A

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte) ver hoja separada

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	2, 3, 7, 18, 24
	No:	Reivindicaciones	1, 4-6, 8, 11-17, 19-23
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	2, 3, 18, 24
	No:	Reivindicaciones	1, 4-8, 11-17, 19-23
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-8, 11-24
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones ver hoja separada

HOJA SEPARADA

ITEM I:

Las modificaciones presentadas con la carta fechada 03-07-2002 introduce materia objeto que extiende más allá el contenido de la solicitud como se presentó, contrario al Artículo 34(2)(b) del PCT. Las modificaciones concernientes son las siguientes: Reivindicaciones 9 y 10.

Ninguna base ha sido indicada por los solicitantes y ninguna base pudo ser encontrada por esta Autoridad.

El presente reporte ha sido escrito sobre la base de las reivindicaciones 1-8 y 11-24. Ninguna opinión se dará con respecto a la aplicación industrial, novedad y nivel inventivo de las reivindicaciones 9 y 10.

ITEM V:

1. La referencia se hace a los siguientes documentos:

D1 WO 99/21579

D2 Seager H. Et al., J. Pharm. Pharmacol., 1998, Vol. 50, pp. 375-382 **Art 46.**

2. Aplicación industrial (Art. 33(4) del PCT):

La materia objeto de las reivindicaciones 1-8 y 11-24 es susceptible de aplicación industrial.

3. Novedad (Art. 33(2) del PCT):

D1 trata de una composición de vacuna en forma sólida para administración oral. Dicha composición se desintegra dentro de 1 a 10 segundos. La composición puede adicionalmente comprender un adyuvante como sales de aluminio (esto es, $\text{Al}(\text{OH})_3$). La composición puede contener dextrano, xantano, manitol o puede ser del mismo tipo como la forma de dosificación descrita en GB 1548022 (ver D1, página 1, línea 34 - página 2, línea 15; página 3, líneas 15-22; página 5, línea 36- página 6, línea 14; página 12, línea 28 - página 13, línea 30; página 14, línea 22 - página 15, línea 30). En vista de la mención explícita en este documento de sales de aluminio como adyuvante preferido y dado que el mismo adyuvante es definido en la presente solicitud como un antiácido adecuado no soluble en agua, ver página 9 de la descripción, parece que D1 contiene todos los elementos de la presente reivindicación 1. Así

HOJA SEPARADA

para la característica de la reivindicación 1, "en donde el antígeno es adsorbido sobre la superficie del antiácido", se considera que dicha característica está implícitamente revelada en D1, dado que es de empleo común en el campo cuando el $\text{Al}(\text{OH})_3$ es usado como adyuvante para adsorber el antígeno sobre dicho adyuvante.

Por lo tanto D1 es perjudicial para la novedad de las reivindicaciones 1, 4-6, 8, 11-17 y 19-23 de la presente solicitud.

4. Nivel inventivo (Art. 33(3) del PCT):

La reivindicación 7 es novedosa sobre D1. Sin embargo, Las características adicionales de esta reivindicación son de uso común en el campo de la vacunación, esto es, vacuna multivalente. La reivindicación 7 es por lo tanto no inventiva.

Las reivindicaciones 2, 3, 18 y 24 difieren del estado de la técnica más cercano documento D1 en que el carbonato de calcio es usado como antiácido. Cuando se probó en combinación con antígenos, se disuelven rápidamente las tabletas que contienen carbonato de calcio fueron capaces de producir una respuesta inmune en modelos animales (ver descripción de la presente solicitud, páginas 19-21).

El problema a ser resuelto sobre D1 puede entonces ser considerado como el suministro de vacunas orales alternativas.

La solución común para las reivindicaciones 2, 3, 18 y 24 se encuentra en el uso del CaCO_3 .

Esta solución no parece ser justamente sugerida en la técnica anterior disponible y las reivindicaciones 2, 3, 18 y 24 son consideradas inventivas dentro del significado del Artículo 33(3) del PCT.

Observaciones Adicionales:

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1 (a)(ii) del PCT, el estado de fondo relevante revelado en el documento D1 no es mencionado en la descripción, ni es este documento identificado allí dentro.

PATENT COOPERATION TREATY

GlaxoSmithKline
Biologicals - A
C- BUIS 33

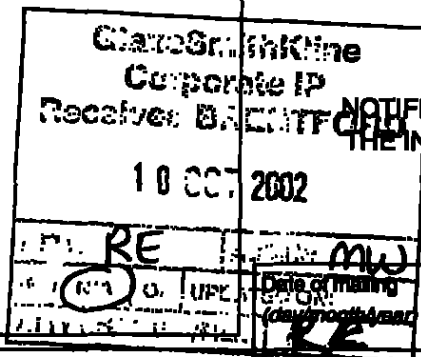
20
17

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Easeman, Richard Lewis
GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property
CN925.1
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

08.10.2002

Applicant's or agent's file reference RE/FL/B45233		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/IB01/01711	International filing date (day/month/year) 14/08/2001	Priority date (day/month/year) 15/08/2000	
Applicant SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A., et al.			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer Cleere, C Tel. +49 89 2399-7713 
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference RE/FL/B45233		See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
FOR FURTHER ACTION			
International application No. PCT/IB01/01711	International filing date (day/month/year) 14/08/2001	Priority date (day/month/year) 15/08/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K39/39			
Applicant SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A., et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 2 sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 05/03/2002		Date of completion of this report 08.10.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Renggli, J Telephone No. +49 89 2399 7461 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB01/01711

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, pages:

1-26 as originally filed

Claims, No.:

1-24 as received on 05/07/2002 with letter of 03/07/2002

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/IB01/01711

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item 1 and annexed to this report.)
see separate sheet

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	2, 3, 7, 18, 24
	No:	Claims	1, 4-6, 8, 11-17, 19-23
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	2, 3, 18, 24
	No:	Claims	1, 4-6, 11-17, 19-23
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-8, 11-24
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB01/01711

24
21

ITEM I:

The amendments filed with the letter dated 03.07.2002 introduces subject-matter which extends beyond the content of the application as filed, contrary to Article 34(2)(b) PCT. The amendments concerned are the following: Claims 9 and 10

No basis have been indicated by the Applicants and no basis could be found by this Authority.

The present report has been drafted on the basis of claims 1-8 and 11-24. No opinion will be given with respect to industrial applicability, novelty and inventive step of claims 9 and 10.

ITEM V:

1. Reference is made to the following documents:

D1 WO 99/21579

D2 Seager H. et al., J. Pharm. Pharmacol., 1998, Vol. 50, pp. 375-382

2. Industrial applicability (Art. 33(4) PCT):

The subject-matter of claims 1-8 and 11-24 is susceptible of industrial application.

3. Novelty (Art. 33(2) PCT):

D1 concerns a vaccine composition in solid form for oral administration. The said composition disintegrate within 1 to 10 seconds. The composition may additionally comprise an adjuvant like aluminium salts (i.e. $Al(OH)_3$). The composition may contain dextran, xanthan, mannitol or may be of the same type as the dosage form described in GB 1548022 (see D1, page 1, line 34-page 2, line 15; page 3, lines 15-22; page 5, line 36-page 6, line 14; page 12, line 28-page 13, line 30; page 14, line 22-page 15, line 30). In view of the explicit mention in this document of aluminium salts as a preferred adjuvant and since the same adjuvant is defined in the present application as a suitable non-water soluble antacid, see page 9 of the description, it appears that D1 contains all

the elements of present claim 1. As to the feature of claim 1, "wherein the antigen is adsorbed onto the surface of the antacid", it is considered that said feature is implicitly disclosed in D1, since it is commonplace in the field when $Al(OH)_3$ is used as adjuvant to adsorb the antigen on said adjuvant.

D1 is therefore prejudicial to the novelty of claims 1, 4-6, 8, 11-17 and 19-23 of the present application.

4. Inventive step (Art. 33(3) PCT):

Claim 7 is novel over D1. However, the additional features of this claim are commonplace in the field of vaccination, i.e. multivalent vaccine. Claim 7 is consequently not inventive.

Claims 2, 3, 18 and 24 differ from the closest prior art document D1 in that calcium carbonate is used as antacid. When tested in combination with antigens, quick dissolving cakes containing calcium carbonate were capable of eliciting an immune response in animal models (see description of the present application, pages 19-21).

The problem to be solved over D1 can thus be regarded as the provision of alternative oral vaccines.

The solution common to claims 2, 3, 18 and 24 lies in the use of $CaCO_3$.

This solution does not appear to be fairly suggested in the available prior art and claims 2, 3, 18 and 24 are considered to be inventive within the meaning of Article 33(3) PCT.

Additional remarks:

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

VACUNA DE DOSIS SÓLIDA ORAL

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevas formulaciones de vacuna adecuadas para administración oral. Las formulaciones de vacuna se encuentran en una forma sólida que comprende antígeno y excipiente adecuado, que después de la inserción en la boca, se disuelve rápidamente en saliva, liberando así la vacuna en la boca.

10 Específicamente, la forma sólida puede consistir de una torta de vacuna que se forma de una suspensión o solución líquida mediante sublimación, preferentemente sublimación por liofilización. Las vacunas preferidas son aquellas que contienen antígenos que se derivan de patógenos que infectan o invaden normalmente el huésped

15 a través de una membrana mucosa, o aquellas vacunas que comprenden además un antiácido. Las vacunas particularmente preferidas son vacunas de combinación que comprenden más de un antígeno, y más preferentemente cuando los antígenos son de más que un patógeno.

VACUNA DE DOSIS SÓLIDA ORAL

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones de vacuna adecuadas para administración oral. Las formulaciones de
5 vacuna se encuentra en una forma sólida que comprende antígeno y excipientes adecuados, que después de la inserción en la boca, se disuelven rápidamente en saliva, liberando así la vacuna en la boca. Específicamente, la forma sólida puede consistir de una torta de vacuna que se forma de una suspensión o solución líquida mediante
10 sublimación, preferentemente sublimación mediante liofilización. Las vacunas preferidas son aquellas que contienen antígenos que son o se derivan de patógenos que invaden o infectan normalmente al huésped a través de una membrana mucosal, o aquellas vacunas que comprenden además un antiácido. Las vacunas particularmente
15 preferidas son vacunas de combinación que comprenden más de un antígeno, y más preferentemente cuando los antígenos son de más de un patógeno.

La vacunación mucosal ha recibido un gran trato de atención de los investigadores durante años recientes, y entre las
20 áreas más investigadas de vacunación mucosal ha sido la selección de la vía de administración. Por ejemplo, las vacunas se han administrado comúnmente a través de las vías, nasal u oral (Mestecky, J. 1987, Journal of Clinical Immunology, 7, 265-276). Para vacunación oral, una consideración principal es como evitar
25 degeneración antigénica mediante ácido estomacal. De acuerdo con lo anterior, las vacunas orales comúnmente son formulaciones de vacuna líquidas en grandes volúmenes que contienen un antiácido para neutralizar los ácidos estomacales, o alternativamente contienen vehículos, tales como microesferas, que protegen al antígeno
30 mediante encapsulación. Las vacunas líquidas de virus atenuado vivo se han administrado oralmente por muchos años, ejemplos de las

cuales incluyen vacuna del virus de polio que se administra a infantes en una forma de gota.

En todas estas formas de vacunación, la administración de un líquido en la boca se asocia con problemas. Por ejemplo, la administración de un líquido en la boca de los bebés con frecuencia es problemática, especialmente cuando el sabor de la vacuna no es agradable. Del mismo modo, la administración de tabletas o cápsulas de gelatina que contienen la vacuna a los bebés o adultos con frecuencia es difícil. En todas estas formas de administración existe una posibilidad de que la vacuna se escupa o que la tableta no sea capaz de ser tragada. De acuerdo con lo anterior, existe una necesidad de desarrollar una forma alternativa de suministro de vacuna oral.

La presente invención reside en el descubrimiento de la vacunación oral es posible con formulaciones de vacuna sólidas que se disuelven rápidamente en la saliva después de la inserción en la boca. Preferentemente, el periodo de tiempo antes de la disolución completa es tal que la formulación sólida no pueda tragarse o escupirse antes de que la vacuna se disperse en la saliva.

Las formas de vacuna sólidas de la presente invención son formas sólidas porosas, denominadas "tortas", que son lo suficientemente pequeñas para colocarse en la boca, o bajo la lengua. Las tortas de vacuna de la presente invención se forman de una suspensión o solución líquida de vacuna mediante sublimación, y en una forma preferida de la invención la sublimación se realiza mediante liofilización. Esta disolución instantánea preferentemente tiene lugar antes de que el vacunado sea capaz de rechazar la torta al escupirla, o capaz de tragarse la torta sin disolver. Preferentemente, el tiempo de disolución de la torta es menor a 10 segundos, más preferentemente menor a 5 segundos, y preferentemente menor a 2 segundos y más preferentemente menor

de 1 segundo.

En otro aspecto de la presente invención la torta de vacuna oral de rápida disolución comprende un antiácido. El antiácido siendo tal que cuando se disuelve en saliva, y se traga, es capaz de elevar el pH de los contenidos estomacales de manera que el antígeno de vacuna no se degrada substancialmente en el estómago. Más preferentemente, el antiácido es insoluble en agua y también actúa como un adyuvante, además es más preferido que cuando el antígeno se absorbe a la superficie del antiácido insoluble/adyuvante el antígeno se protege del ácido estomacal.

GB1548022A y GB 2111423B describen formas de dosis farmacéutica sólidas encontrándose en la forma de una píldora de rápida disolución. US 5,039,540; US 4,946,684; US 5,976,577 y WO 99/02140 describen formas de dosis farmacéuticas de rápida disolución preparadas por liofilización. Seager también describe una tal forma de dosis en J. Pharm. Pharmacol., 1998, 50:375-382.

WO 00/00218 describe la boca como siendo una vía de administración para vacunas que se proponen generar respuestas inmunes locales, fuertes en la boca y también otros tejidos mucosales. Estas formulaciones preferentemente contienen un excipiente absorbente que mantiene la vacuna dentro de la boca, o gasta la mucosa bucal, ambos diseñados para mejorar la toma del antígeno a través de la membrana mucosa bucal.

Las tortas de vacuna de rápida disolución de la presente invención se forman mediante sublimación de una formulación de vacuna líquida. Generalmente, este proceso se realiza por liofilización, aunque la sublimación a temperatura ambiente se comprende dentro de la presente invención. Como tales, las tortas de vacuna de la presente invención se fabrican al formular la vacuna en una forma líquida, seguido por alicuotar el líquido en formas de dosis discretas, seguido por sublimación para remover el líquido. El

retiro del líquido no reduce substancialmente el volumen de la forma de dosis, y como tal deja una torta extremadamente porosa que expone una gran área de superficie a la saliva en la boca. El antígeno encapsulado en la presente, se cree que se traga después
5 en la saliva de manera que puede probarse por los tejidos inmunes mucosales orales o farangeales, o intestinales, estimulando así una respuesta inmune.

Las formulaciones de las tortas de vacuna pueden ser cualquiera de aquellas descritas abajo, pero también pueden
10 comprender aquellas descritas en GB1548022A; GB 2111423B; US 5,039,540; US 4,946,684; US 5,976,577; WO 99/02140; o Seager, J. *Pharm. Pharmacol.*, 1998, 50: 375-382. Las tortas se liofilizan preferentemente, y pueden hacerse mediante la técnica de formar soluciones viscosas de vacuna que se separan entonces en formas de
15 dosis discretas (seguido por liofilización convencional); o más preferentemente la formulación de vacuna líquida puede verse en cavidades individuales seguido por sublimación mediante liofilización. Después de la liofilización, el agua se remueve para dejar las tortas de vacuna fácilmente solubles en la cavidad, la cual entonces
20 puede ya sea removerse o sellarse con la cavidad para formar un paquete de ampollas.

La técnica de liofilización, y detalles de otros excipientes adecuados, pueden encontrarse en Cameron *et al.*, "Good Pharmaceutical freeze-drying Practice", Interpharm, Buffalo Grove
25 (1997).

Se observa que las composiciones de la presente invención se utilizarán para formular vacunas que contienen antígenos derivados de una amplia variedad de fuentes. Por ejemplo, los antígenos pueden incluir preparaciones antigénicas o de antígeno
30 derivado de patógeno, ácido nucleico viral, bacteriano o humano, preparaciones antigénicas o de antígeno derivadas de tumor,

21
28

antígenos derivados de huésped, incluyendo péptidos GnRH e IgE, péptidos o proteína producida recombinantemente, y proteínas de fusión quimérica.

Preferentemente, las formulaciones de vacuna de la presente invención contienen una composición antigénica o antigénica capaz de producir una respuesta inmune contra un patógeno humano, tal composición antigénica o de antígeno se deriva de VIH-1, (tal como tat, nef, gp120 o gp160), virus de herpes humano, tal como gD o derivados del mismo o proteína Temprana Inmediata tal como ICP27 de HSV1 o HSV2, citomegalovirus ((esp Humano) (tal como gB o derivado del mismo), virus Epstein-Barr (tal como gp350 o derivados del mismo), virus varicela-zoster (tal como gpl, II e IE63), o de un virus de hepatitis tal como virus de hepatitis B (por ejemplo antígeno de Superficie de Hepatitis B o un derivado del mismo), virus de hepatitis A, virus de hepatitis C y virus de hepatitis E, o de otros patógenos virales, tales como paramixovirus: virus Sincicial Respiratorio (tales como proteínas F y G o derivados de las mismas), virus parainfluenza, virus del sarampión, virus de paperas, virus de papiloma humano (por ejemplo, HPV6, 11, 16, 18), flavivirus (por ejemplo, Virus de Fiebre Amarilla, Virus del Dengue, virus de encefalitis por picadura de garrapata, Virus de Encefalitis Japonés o virus de Influenza (virus inactivo o vivo completo, virus de influenza por separación, desarrollado en huevos o células MDCK, o células Vero o virosomas de gripe completos (como se describe por R. Gluck, Vaccine, 1992, 10, 915-920) o proteínas recombinantes o purificadas de los mismos, tales como proteínas HA, NP, NA o M, o combinaciones de las mismas), o derivados de patógenos bacterianos tales como *Neisseria spp*, incluyendo *N. gonorrhea* y *N. meningitidis* (por ejemplo, polisacáridos capsulares y conjugados de los mismos, proteínas de unión de transferrina, proteínas de unión de lactoferrina, PilC, adhesinas); *S. pyrogenes* (por ejemplo, proteínas M o

fragmentos de las mismas, proteasa C5A, ácidos lipoteicóicos), *S. agalactiae*, *S. mutans*; *H. ducreyi*; *Moraxella spp*, incluyendo *M. catarrhalis*, y también conocido como catarralis *Branhamella* (por ejemplo, invasinas y adhesinas de peso molecular bajo y elevado);

5 *Bordetella spp*, incluyendo *B. pertussis* (por ejemplo, pertactina, toxina pertusis o derivados de las mismas, hemaglutinina filamentosa, ciclase de adenilato, fimbriae), *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica*; *Mycobacterium spp.*; incluyendo *M. tuberculosis* (por ejemplo, ESAT6, Antígeno 85A, -B o -C), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*. *M.*

10 *paratuberculosis*, *M. smegmatis*; *Legionella spp*, incluyendo *L. pneumophila*; *Escherichia spp*, incluyendo *E. coli* enterotóxico (por ejemplo, factores de colonización, toxina lábil en calor o derivados de los mismos, toxina estable en calor o derivados de las mismas), *E. coli* enterohemorrágico, *E. coli* enteropatógeno (por ejemplo, toxina

15 como toxina shiga o derivados de la misma); *Vibrio spp*, incluyendo *V. cholera* (por ejemplo, toxina del cólera o derivados de la misma), *Shigella spp*, incluyendo *S. sonnei*, *S. dysenteriae*, *S. flexneri*; *Yersinia spp*, incluyendo *Y. enterocolitica* (por ejemplo, una proteína Yop), *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*; *Campylobacter spp*,

20 incluyendo *C. jejuni* (por ejemplo, toxinas, adhesinas e invasinas) y *C. coli*; *Salmonella spp*, incluyendo *S. typhi*, *S. paratyphi*, *S. choleraesuis*, *S. enteritidis*; *Listeria spp.*, incluyendo *L. monocytogenes*; *Helicobacter spp*, incluyendo *H. pylori* (por ejemplo ureasa, catalasa, toxina de vacuolación), *Pseudomonas spp*,

25 incluyendo *P. aeruginosa*; *Staphylococcus spp.*, incluyendo *S. aureus*, *S. epidermidis*; *Enterococcus spp.*, incluyendo *E. faecalis*, *E. faecium*; *Clostridium spp.*, incluyendo *C. tetani* (por ejemplo, toxina del tétanos y derivados de la misma), *C. botulinum* (por ejemplo, toxina de botulino y derivado de la misma), *C. difficile* (por ejemplo, toxinas de

30 clostridio A o B y derivados de las mismas); *Bacillus spp.*, incluyendo *B. anthracis* (por ejemplo, toxina de botulino y derivados de la

misma); *Corynebacterium spp.*, incluyendo *C. diphtheriae* (por ejemplo, toxina de difteria y derivados de la misma); *Borrelia spp.*, incluyendo *B. burgdorferi* (por ejemplo, OspA, OspC, DbpA, DbpA), *B. garinii* (por ejemplo OspA, OspC, DbpA, DbpA), *B. afzelii* (por ejemplo, OspA, OspC, DbpA, DbpB), *B. andersonii* (por ejemplo, OspA, OspC, DbpA, DbpB), *B. hermsii*; *Ehrlichia spp.*, incluyendo *E. equi* y el agente de Ehrlichiosis Granulocítico Humano; *Rickettsia spp.*, incluyendo *R. rickettsii*; *Chlamydia spp.*, incluyendo *C. trachomatis* (por ejemplo, MOMP, proteínas de unión de heparina), *C. pneumoniae* (por ejemplo, MOMP, proteínas de unión de heparina), *C. psittaci*; *Leptospira spp.*, incluyendo *L. interrogans*; *Treponema spp.*, incluyendo *T. pallidum* (por ejemplo, las proteínas de membrana exterior raras), *T. denticola*, *T. hyodysenteriae*; o derivadas de parásitos tal como *Plasmodium spp.*, incluyendo *P. falciparum*; *Toxoplasma spp.*, incluyendo *T. gondii* (por ejemplo, SAG2, SAG3, Tg34); *Entamoeba spp.*, incluyendo *E. histolytica*; *Babesia spp.*, incluyendo *B. microti*; *Trypanosoma spp.*, incluyendo *T. cruzi*; *Giardia spp.*, incluyendo *G. lamblia*; *Leshmania spp.*, incluyendo *L. major*; *Pneumocystis spp.*, incluyendo *P. carinii*; *Trichomonas spp.*, incluyendo *T. vaginalis*; *Schistosoma spp.*, incluyendo *S. mansoni*, o derivados de levadura tal como *Candida spp.*, incluyendo *C. albicans*; *Cryptococcus spp.*, incluyendo *C. neoformans*. En un aspecto preferido de la invención, la torta de vacuna de rápida disolución para administración oral no comprende rotavirus.

Las vacunas bacteriana preferidas comprenden antígenos derivados de *Streptococcus spp.*, incluyendo *S. pneumoniae* (por ejemplo, polisacáridos capsulares y conjugados de los mismos, PsaA, PspA, estreptolisina, proteínas de unión de colina) y el antígeno de proteína Pneumolisina (Biochem Biophys Acta, 1989, 67, 1007; Rubins et al., Microbial Pathogenesis, 25, 337-342), y derivados detoxificados mutantes de los mismos (WO 90/06951; WO

99/03884). Otras vacunas bacterianas preferidas comprenden antígenos derivados de *Haemophilus spp.*, incluyendo *H. influenzae* tipo B (por ejemplo, PRP y conjugados del mismo), *H. influenzae* sin tipo, por ejemplo, OMP26, adhesinas de peso molecular elevado, P5, P6, proteína D y lipoproteína D, y péptidos derivados de fimbrina y fimbrina (US 5,843,464) o variantes de múltiples copias o proteínas de fusión de los mismos. Otras vacunas bacterianas preferidas comprenden antígenos derivados de *Morexella Catarrhalis* (incluyendo otras vesículas de membrana exterior del mismo, y OMP106 (WO97/41731)) y de *Neisseria meningitidis B* (incluyendo vesículas de membrana exterior del mismo, y NspA (WO 96/29412).

Las vacunas particularmente preferidas son vacunas de combinación que comprenden más de un antígeno, y más preferentemente cuando los antígenos son de más de un patógeno. A manera de ejemplo, una vacuna de rubiola, paperas y sarampión liofilizada puede producirse, adecuadamente en una formulación que comprende 8% de sucrosa 2% de manitol y 1.4% de mezcla de aminoácidos.

Los derivados del antígeno de Superficie de Hepatitis B se conocen bien en la materia e incluyen, inter alia, aquellos antígenos PreS1, PreS2 establecidos, descritos en las solicitudes de Patente Europea EP-A-414 374; EP-A-0304 578 y EP 198-474. En un aspecto preferido la formulación de vacuna de la invención comprende el antígeno VIH-1, gp120, especialmente cuando se expresa en células CHO. En una modalidad adicional, la formulación de vacuna de la invención comprende gD2t como se define anteriormente en la presente.

En una modalidad preferida de la presente invención las vacunas que contienen el adyuvante reivindicado comprenden antígeno derivado del Virus de Papiloma Humano (HPV) considerado por ser el responsable de las verrugas genitales, (HPV 6 o HPV 11 y

otros), y los virus HPV responsables de cáncer cervical (HPV16, HPV18 y otros).

Particularmente, las formas preferidas de vacuna profiláctica para verrugas genitales, o terapéutica, comprenden
5 capsómeros o partículas L1, y proteínas de fusión que comprenden uno o más antígenos seleccionados de las proteínas de HPV 6 y HPV 11, E6, E7, L1 y L2.

Las formas más preferidas de la proteína de fusión son: L2E7 como se describe en WO 96/26277, y proteína D (1/3)-E7
10 descrita en GB 9717953.5 (PCT/EP98/05285).

Una infección cervical por HPV preferida o cáncer, profilaxis o vacuna terapéutica, composición puede comprender antígenos HPV 16 ó 18. Por ejemplo, los monómeros de antígeno L1 o L2, o antígenos L1 o L2 presentados juntos como una partícula
15 similar a un virus (VLP) o la proteína sola L1 presentada sola en una VLP o estructura de capsómero. Tales antígenos, partículas similares a un virus y capsómeros se conocen per se. Ver, por ejemplo, WO94/00152, WO94/20137, WO94/05792 y WO93/02184.

Se prefiere HPV 16 y/o 18 liofilizado en la presencia de
20 un azúcar tal como sucrosa, adecuadamente en 31.5%, malosa adecuadamente a 3.15%, trehalosa adecuadamente a 3.15% y más preferentemente en una mezcla de sucrosa y maltitol, adecuadamente con sucrosa a 3.15% y maltitol a 0.8%.

Las proteínas tempranas adicionales pueden incluirse
25 solas o como proteínas de fusión tales como preferentemente E7, E2 o E5, por ejemplo; modalidades particularmente preferidas de estas incluyen un VLP que comprende proteínas de fusión L1E7 (WO 96/11272).

Los antígenos HPV 16 particularmente preferidos
30 comprenden las proteínas tempranas E6 o E7 en fusión con una vehículo de proteína D para formar fusiones de Proteína D – E6 o E7

de HPV 16, o combinaciones de las mismas; o combinaciones de E6 o E7 con L2 (WO 96/26277).

Alternativamente, las proteínas tempranas E6 y E7 de HPV 16 ó 18, pueden estar presentes en una molécula única, preferentemente una fusión de Proteína D – E6/E7. Tal vacuna puede contener opcionalmente ya sea cualquiera o ambas proteínas E6 y E7 de HPV 18, preferentemente en la forma de una proteína de fusión de Proteína D – E6 o Proteína D – E7 o proteína de fusión de Proteína D E6/E7.

La vacuna de la presente invención puede comprender adicionalmente antígenos de otras cepas HPV, preferentemente de cepas HPV 6, 11, 31, 33 ó 45.

Las vacunas de la presente invención comprenden además antígenos derivados de parásitos que causan Malaria. Por ejemplo, los antígenos preferidos de *Plasmodia falciparum* incluyen RTS, S y TRAP. RTS es una proteína híbrida que comprende substancialmente toda la porción de terminal C de la proteína de circunsporozoita (CS) de *P. falciparum* enlazada a través de cuatro aminoácidos de la porción preS2 del antígeno de superficie de Hepatitis B. Su estructura completa se describe en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/EP92/02591, publicada bajo el Número WO 93/10152 que reivindica prioridad de la solicitud de patente de R.U. No. 9124390.7. Cuando se expresa en levadura RTS se produce como una partícula de lipoproteína, y cuando se co-expresa con el antígeno S de HBV produce una partícula mezclada conocida como RTS, S. Los antígenos TRAP se describen en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/GB89/00895, publicada bajo WO 90/01496. Una modalidad preferida de la presente invención es una vacuna de Malaria en donde la preparación antigénica comprende una combinación de los antígenos RTS, S y TRAP. Otros antígenos de plasmodia que son probablemente candidatos para ser componentes

de una vacuna de Malaria de múltiples etapas son *P. faciparum* MSP1, AMA1, MSP3, EBA, GLURP, RAP1, RAP2, Sequestrina, PfEMP1, Pf332, LSA1, LSA3, STARP, SALSA, PfEXP1, Pfs25, Pfs28, PFS27/75, Pfs16, Pfs48/45, Pfs230 y sus análogos en Plasmodio spp.

5 Las formulaciones también pueden contener un antígeno anti-tumor y ser útiles para los cánceres de tratamiento inmunoterapéutico. Por ejemplo, la formulación adyuvante encuentra utilidad con los antígenos de rechazo de tumor tales como aquellos para cánceres de próstata, seno, colorectal, pulmón, pancreático, 10 renal o melanoma. Los antígenos ejemplificativos incluyen MAGE 1 y MAGE 3 u otros antígenos MAGE para el tratamiento de melanoma, PRAME, BAGE o GAGE (Robbins and Kawakami, 1996, Current Opinions In Immunology 8, pps 628-636; Van den Eynde *et al.*, International Journal of Clinical & Laboratory Research (presentada 15 en 1997); Correale *et al.*, (1997) Journal of the National Cancer Institute 89, p293. En realidad, estos antígenos se expresan en un amplio rango de tipos de tumor tales como melanoma, carcinoma de pulmón, sarcoma y carcinoma de vejiga. Otros antígenos específicos de tumor son adecuados para utilizarse con adyuvante de la presente 20 invención e incluir, pero no se limitan a antígeno específico de Próstata (PSA) o Her-2/neu, KSA (GA733), MUC-1 y antígeno carcinoembriónico (CEA). De acuerdo con lo anterior, en un aspecto de la presente invención se proporciona una vacuna que comprende una composición adyuvante de acuerdo a la invención y un antígeno 25 de rechazo de tumor.

Adicionalmente, dicho antígeno puede ser una hormona de péptido autónoma tal como hormona que libera la hormona de Gonadotrofina de longitud completa (GnRH, WO 95/20600), un péptido corto de 10 aminoácidos de largo, en el tratamiento de 30 muchos cánceres, o en inmunocastración.

Se observa que las composiciones de la presente

invención se utilizarán para formular vacunas que contienen antígenos derivados de *Borrelia spp.* Por ejemplo, los antígenos pueden incluir ácido nucleico, antígeno derivado de patógeno o preparaciones antigénicas, péptidos o proteína recombinante producida, y proteínas de fusión quiméricas. En particular, el antígeno es OspA. OspA puede ser una proteína madura completa en una forma lipídada en virtud de la célula huésped (E.Coli) denominada (Lipo-OspA) o un derivado no lipídado. Tales derivados no lipídados incluyen la proteína de fusión NS1-OspA no lipídada que tiene los primeros 18 aminoácidos de terminal N de la proteína no estructural (NS1) del virus de influenza, y la proteína OspA completa, y otra, MDP-OspA es una forma no lipídada de OspA que lleva 3 aminoácidos de terminal N adicionales.

Las vacunas de la presente invención pueden utilizarse para la profilaxis o terapia de alergia. Tales vacunas comprenderían antígenos no específicos del alérgeno (por ejemplo, péptidos derivados de IgE de humano, incluyendo pero no limitándose al decapeptido valorado (EP 0 477 231 B19) y específicos de alérgeno (por ejemplo Derp p1).

En particular, los antígenos preferidos son aquellos que son, o se derivan de, patógenos que infectan una superficie mucosal. En particular, pollo, RSV, Campylobacter, ETEC, Helicobacter, Chlamidia, e Influenza son antígenos preferidos.

En algunas modalidades de la presente invención, los antígenos se formularán con un vehículo farmacéutico. Los vehículos farmacéuticos adecuados para utilizarse en la vacuna de acuerdo con la invención incluyen aquellos conocidos en la materia como siendo adecuados para administración oral, especialmente a infantes. Tales vehículos incluyen y no se limitan a carbohidratos, polialcoholes, aminoácidos, hidróxido de aluminio o fosfato, fosfato o hidróxido de magnesio, hidroxiapatita, talco, óxido de titanio, fosfato o hidróxido

de hierro, esterato de magnesio, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, gelatina, peptona vegetal, xantano, carraghen, goma arábica, β -ciclodextrina.

Cuando se desea que el antígeno deba alcanzar tejidos
5 mucosales más allá del estómago, es un aspecto preferido de la presente invención que la torta de vacuna deba contener un antiácido. Adecuados para utilizarse como antiácidos en la vacuna de la invención son los antiácidos orgánicos tales como sales orgánicas de carboxilato ácido. Un antiácido preferido en la
10 composición de vacuna de la invención contiene una sal orgánica de carboxilato ácido, preferentemente una sal de ácido cítrico tal como citrato de sodio o citrato de potasio. Otro antiácido adecuado es fosfato o hidróxido de aluminio. Otros componentes antiácidos adecuados incluyen antiácidos inorgánicos, por ejemplo, hidróxido de
15 aluminio $\text{Al}(\text{OH})_3$ e hidróxido de magnesio $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Los antiácidos comercialmente disponibles que son adecuados para utilizarse en la invención incluyen Mylanta (marca comercial) que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. Estos son insolubles en agua y se dan en suspensión.

20 Un antiácido particularmente preferido que puede utilizarse en la composición de vacuna de la presente invención es la sal inorgánica insoluble, carbonato de calcio (CaCO_3). El carbonato de calcio es capaz de asociarse con el antígeno y la actividad antigénica se mantiene durante la asociación con el carbonato de
25 calcio.

También puede ser ventajoso formular el virus de la invención en vehículos a base de lípido tales como virosomas o liposomas, en emulsiones de aceite en agua o con partículas de vehículo. Alternativamente o en adición a los estimulantes tales
30 como aquellos conocidos en la materia para vacunas orales pueden incluirse en la formulación. Tales inmunoestimulantes incluyen

toxinas bacterianas, particularmente toxina del cólera (CT) en la forma de holotoxina (molécula completa) o la cadena B solamente (CTB) y la enterotoxina lábil por calor de *E. coli* (LT). LTs mutadas (mLTs) que son menos probable que se conviertan en su forma activa que LT nativa, se describen en WO 96/06627, WO 93/13202 y US 5,182,109.

Los inmunoestimulantes adicionales que pueden incluirse ventajosamente son derivados de saponina tales como QS21 y lípido A de monofosforilo, en particular lípido A de 3-de-O-monofosforilo acilado (3D-MPL). Las saponinas purificadas como adyuvantes orales se describen en WO 98/56415. Las saponinas y lípido A de monofosforilo pueden emplearse por separado o en combinación (por ejemplo, WO 94/00153) y pueden formularse en sistemas adyuvantes junto con otros agentes. 3D-MPL es un adyuvante bien conocido fabricado por Ribi Immunochem, Montana y su fabricante se describe en GB 2122204.

Hidróxido de aluminio es un componente particularmente preferido de una composición de vacuna de acuerdo a la invención ya que puede proporcionar no solamente un efecto antiácido sino que también un efecto de adyuvantación.

Para prevenir la sedimentación de carbonato de calcio durante la etapa de llenado, los agentes viscosos se encuentran, preferentemente, presentes en la formulación. Los agentes viscosos posibles que pueden utilizarse incluyen excipientes pseudoplásticos. Una solución pseudoplástica se define como una solución que tiene viscosidad más elevada en permanencia en comparación con su viscosidad bajo agitación. Los excipientes de este tipo son polímeros naturales tales como goma arábica, goma de andraganto, agar-agar, alginatos, pectinas o polímeros semi-sintéticos por ejemplo: carboximetilcelulosa (Tyloses C), metilcelulosa (Methocels A, Viscotrans MC®, Tylose MH y MB®, hidroxipropilcelulosa (Klucels,

e hidroxipropilmetilcelulosa (Methocels E y K®, Viscontrans MPHC®). En general, aquellos excipientes pseudoplásticos se utilizan juntos con agentes tixotrópicos. Los agentes viscosos alternativos que pueden utilizarse son excipientes pseudoplásticos con capacidad de flujo baja. Aquellos polímeros, a una concentración suficiente, dan origen a una instalación de fluido estructural que resulta en una solución de viscosidad elevada que tiene capacidad de flujo baja en permanencia. Una cierta cantidad de energía necesita darse al sistema para permitir el flujo y transferencia. Las energías externas (agitación) son necesarias para destruir temporalmente la instalación del fluido estructural con objeto de obtener una solución final.

Ejemplos de tales polímeros son Carbopols® y goma de xantano. Los excipientes tixotrópicos, también pueden utilizarse, lo que se vuelve una estructura de gel en permanencia, mientras que bajo agitación forman una solución fluida. Ejemplos de excipientes tixotrópicos son: Veegum® (silicato de magnesio-aluminio) y Avicel RC® (aproximadamente 89% de celulosa microcristalina y 11% de Na de carboximetilcelulosa).

Con objeto de mejorar la estabilidad física de la estructura de torta pueden utilizarse los aglutinantes tal como dextran. El peso molecular creciente del dextran, incrementa la integridad de la torta de vacuna. Como tal, Dextran 10 es un polímero que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 10 000 y es adecuado para utilizarse en la presente invención, también dextranos que tienen un peso molecular de 70 000; 100 000; y 400 0000 pueden utilizarse. β -ciclodextrina también puede utilizarse como un aglutinante.

La composición de vacuna de la presente invención comprende preferentemente un agente viscoso seleccionado de la goma xantano o almidón.

De esta manera, la composición de vacuna de la presente invención se formula preferentemente con una combinación de carbonato de calcio y goma xantan, ambas con y sin agente aglutinante de dextran. También se prefieren las formulaciones de
5 vacuna que comprenden dextran y goma de xantano y/o dextran y carbonato de calcio o sales de aluminio tal como hidróxido de aluminio.

Otros componentes de una composición utilizada en la invención incluyen de manera adecuada los compuestos que forman
10 el vidrio para estabilizar la formulación de vacuna durante el almacenamiento. Ejemplos de tales compuestos tales como polioles que forman el vidrio tales como aquellos descritos en US 5,098,893, US 6,071,428; WO 98/16205; WO 96/05809; WO 96/03978; US 4,891,319; US 5,621,0945; WO 96/33744. En particular, las
15 azúcares, incluyendo mono, di, tri, u oligosacáridos y sus alcoholes de azúcar correspondientes se prefieren. Las azúcares adecuadas para utilizarse en la presente invención se conocen bien la materia e incluyen, trehalosa, sucrosa, lactosa, fructosa, galactosa, manosa, maltulosa, iso-maltulosa y lactulosa, iso-maltosa, o dextrosa y
20 alcoholes de azúcar de los arriba mencionados, tales como, manitol, lactitol y maltitol.

La composición de vacuna de acuerdo a la invención puede contener componentes adicionales, por ejemplo, saborizantes (particularmente para una vacuna oral) y agentes bacterioestáticos.

25 Las formulaciones liofilizadas pueden proporcionarse convenientemente en la forma de tabletas en un paquete de ampollas farmacéutico.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un virus o bacteria atenuada vivo, o
30 vector bacteriano o viral vivo, en donde la composición es un sólido liofilizado capaz de la disolución inmediata cuando se coloca en la

boca.

Las vacunas de la invención pueden formularse y administrarse por técnicas conocidas, utilizando una cantidad adecuada del virus vivo para proporcionar protección eficaz contra

5 infección sin efectos secundarios adversos en vacunas típicas. Una cantidad adecuada de virus vivo normalmente será entre 10^4 y 10^7 ffu por dosis. Una dosis típica de vacuna puede comprender 10^5 - 10^6 ffu por dosis y pueden darse en varias dosis durante un periodo de tiempo, por ejemplo, en dos dosis dadas con un intervalo en la boca.

10 Sin embargo, los beneficios pueden obtenerse al tener más de 2 dosis, por ejemplo un régimen de 3 a 4 dosis, particularmente en países en desarrollo. El intervalo entre dosis puede ser más o menos que dos meses de duración. Una cantidad óptima de virus vivo para un régimen de dosis única o de dosis múltiple, y temporización óptima

15 para la dosis, pueden acertarse mediante estudios estándar incluyendo la observación de las concentraciones anticorporales u otras respuestas en sujetos.

La cantidad de proteína en cada dosis de vacuna se selecciona como una cantidad que induce una respuesta una

20 inmunoprotectiva sin significado, efectos adversos secundarios en vacunas típicas. Tales cantidades variarán dependiendo de que inmunogen específico se emplea y como se presenta. Generalmente, se espera que cada dosis comprenderá 1-1000 μg de proteína, preferentemente 1-500 μg , preferentemente 1-100 μg , más

25 preferentemente 1 a 50 μg . Una cantidad óptima para una vacuna particular puede acertarse por estudios estándar que incluyen observación de respuestas inmunes apropiadas en sujetos. Después de una vacunación inicial, los sujetos pueden recibir una o varias inmunizaciones por inyecciones de refuerzo adecuadamente

30 separados.

Las formas de dosis sólida, orales de la presente

invención tienen un volumen relativamente bajo para su fácil inserción en la boca o bajo la lengua. Como tal, la vacuna líquida se alícuota en volúmenes de aproximadamente 0.1 a 1 ml. preferentemente 0.1 a 5 ml, y más preferentemente en el rango de 0.1 a 0.3 ml.

La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1 Virus liofilizado con $Al(OH)_3$ o $CaCO_3$ para presentación de ampolla

Un virus conocido de referencia se utiliza por todos estos ejemplos, técnicas estándar se utilizan para preparar dosis de virus. El volumen viral purificado, congelado se descongela y diluye con composición de medio apropiada, en este caso Medio águila modificado de Dulbecco, hasta una concentración viral estándar deseada, en este caso $10^{6.2}$ ffu/ml. La suspensión de carbonato de calcio o hidróxido de aluminio se agrega para alcanzar una cantidad final de 48 mg/dosis y la composición de virus se diluye con estabilizador de la liofilización que puede ser sucrosa, dextran o aminoácido 4%, o gelatina, o peptona vegetal, o xantano hasta la concentración viral objetivo de $10^{6.6}$ ffu/dosis. Una operación de llenado aséptico se emplea para transferir dosis de 0.5 ml o preferentemente menos a cavidades de la ampolla de plástico. La composición se liofiliza, y las cavidades de la ampolla se sellan por sellado térmico.

Los ingredientes opcionalmente estándar se incluyen para prevenir que la suspensión de hidróxido de aluminio se asiente. Tales ingredientes estándar incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, y polímeros de silicona. Saborizantes también pueden incluirse.

Las siguientes formulaciones se hacen, y prueban para

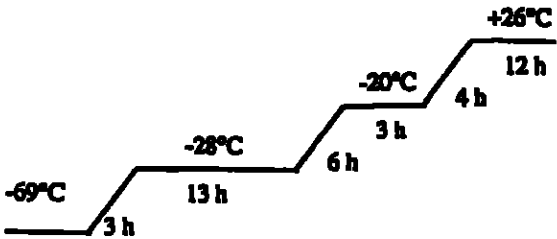
48
A2

concentración de virus antes y después de la liofilización en una "torta" y su almacenamiento por 1 semana a 37°C. Estas formulaciones se disuelven rápidamente en la boca.

n° de grupo	Composición de la formulación	Concentración viral antes de liofilización	Concentración viral después de la liofilización y 1 semana a 37°
99B10/08	Sucrosa 4% Glutamato de sodio 3.7% Al(OH)3 48 mg	10 ^{5.11}	10 ^{4.63}
99C11/12	Maltitol 3% Al(OH) 48 mg Hidroxipropilmetilcelulosa: 1%	10 ^{4.18}	10 ^{3.79}
00C24/05	Sucrosa: 2% Dextran: 4% Sorbitol: 3% Aminoácidos: 2% CaCO ₃ : 60 mg Xantano 0.3%	10 ^{5.02}	10 ^{4.54}
00C24/08	Sucrosa: 2% Dextran: 4% Sorbitol: 3% Aminoácidos: 2% CaCO ₃ : 60 mg Xantano 0.3%	10 ^{4.88}	10 ^{4.58}
00F26/11	Sucrosa: 1% Dextran: 2% Sorbitol: 1.5% Aminoácidos: 1% CaCO ₃ : 60 mg Almidón 2%	10 ^{4.70}	10 ^{4.40}

5 **Ejemplo 2 Virus Liofilizado con antiácido para presentación de ampolla**

Las formulaciones de la torta de vacuna se preparan en volúmenes de 0.6 ml como se describe en el ejemplo 1, mientras que el ciclo de liofilización se realiza como sigue:



10

Las formulaciones se prueban para estabilidad física y velocidad de disolución en la boca.

15

	Milanta 64 mg	lactosa 10 mg	dextran 20 mg	sorbitol 15 mg	aminoácido o 10 mg	Histidina 72 mg	Al(OH) 3 42 mg	Aspect o de la torta	Velocidad de disolución
01	+	-	-	-	-	-	-	OK, pero suave	media
02	+	+	+	+	+	+	+	duro	lenta
03	-	+	+	+	+	+	+	duro	media
04	-	-	+	+	+	+	+	duro	media
			12.6%	9.4%	6.3%	45.3%	26.4%		
05	-	+	-	+	+	+	+	frágil	rápida
				10.8%	7.2%	51.8%	30.2%		
06	-	+	+	-	+	+	+	frágil	media
			13.9		6.9%	50%	29.1%		
07	-	+	+	+	-	+	+	frágil	lenta
08	-	-	-	+	+	+	+	frágil	rápida
09	-	+	-	-	+	+	+	frágil	rápida
10	-	+	+	-	-	+	+	frágil	media
11	-	-	+	+	-	+	+	frágil	rápida
12	-	-	+	-	+	+	+	-	-
13	-	+	-	+	-	+	+	frágil	rápida
14	-	-	-	-	+	+	+	frágil	rápida
15	-	+	-	-	-	+	+	frágil	rápida
16	-	-	+	-	-	+	+	frágil	rápida
17	-	-	-	+	-	+	+	frágil	rápida
18	-	-	-	-	-	+	+	frágil	rápida

5 Velocidad de disolución: Rápida = la torta se disuelve demasiado rápido que no existe tiempo para tragarla, o para escupirla; Media = existe tiempo para tragar o escupir parte(s) de la torta liofilizada; Lenta = existe tiempo para tragar o escupir la mayoría de la torta liofilizada. Frágil = significa que será difícil quitar la torta de la ampolla en una pieza.

10 Ejemplo 3 Tortas que contienen dextran

Las tortas de vacuna se preparan con o sin dextran como aglutinante, y se prueban para aspecto de la torta y estabilización de la concentración de virus.

47
44

Grupo n°	Composición	Concentración viral objetivo	Aspecto de la torta	Formul. líquida, Concentración viral	Liofil. Concentración viral	Concentración viral 1 semana 37°C
99B10/06	S Glu Al(OH) ₃	5.43	friable	5.11		4.53
99B10/08	S Glu PO ₄ Al(OH) ₃	5.43	friable			
99C11/12	M Al(OH) ₃ HPMC 1%	5.58	friable	4.8	<3.44	3.79
99C11/13	M Al(OH) ₃ HPMC 0.2%	5.58	friable			
99C17/10	S D Al(OH) ₃ HPMC 1%	5.8	buena+ polvo			
99C17/11	S D Al(OH) ₃	5.8	buena+ polvo			
99D29/16	D Ppea Al(OH) ₃	5.59				
99D29/17	D Xanth. Al(OH) ₃	5.59				

S = sucrosa; Glu = glutamato de Na; M = maltitol; D = Dextran; Ppea = peptona Pea; Xanth = xantano; HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa.

Aunque las tortas que no contienen dextran fueron
5 sólidas y adecuadas para formulaciones de vacuna, la adición de dextran endurecieron la torta de manera que son adecuadas para utilizarse en un paquete de ampolla.

Ejemplo 4 Liofilización de virus en presencia de antiácido CaCO₃

n° de grupo	Composición	Concentración viral en el tiempo = cero antes de liofilización	Concentración viral después de la liofilización y 1 semana a 37°
99K08/01	Sucrosa: 2% Dextran: 4% Sorbitol: 3% Aminoácidos: 2% CaCO ₃ : 50 mg	10 ^{5.28}	10 ^{5.19}
99K08/02	Sucrosa: 2% Dextran: 4% Sorbitol: 3% Aminoácidos: 2% CaCO ₃ : 60 mg	10 ^{5.18}	10 ^{5.18}
00C24/01	Sucrosa: 2% Dextran: 4% Sorbitol: 3% Aminoácidos: 2% CaCO ₃ : 60 mg Xantano 0.3%	10 ^{5.07}	10 ^{4.89}
00C24/03	Sucrosa: 2% Dextran: 4% Sorbitol: 3% Aminoácidos: 2% CaCO ₃ : 60 mg Xantano 0.3%	10 ^{5.07}	10 ^{4.88}
00E09/25	Sucrosa: 2% Dextran: 4%	10 ^{5.03}	10 ^{4.91}

	Sorbitol: 3% Aminoácidos: 2% CaCO ₃ : 80 mg Xantano 0.25%		
00E09/30	Sucrosa: 2% Dextran: 4% Sorbitol: 3% Aminoácidos: 2% CaCO ₃ : 80 mg Xantano 0.30%	10 ^{6.01}	10 ^{4.87}
00F26/06	Sucrosa: 2% Dextran: 4% Sorbitol: 3% Aminoácidos: 2% CaCO ₃ : 80 mg Xantano 2%	10 ^{4.50}	10 ^{4.70}

Esto es "todo en uno": liofilización de virus y antiácido (CaCO₃) juntos en el mismo frasco. La actividad de rotavirus se mantiene aún en presencia de goma xantano y almidón (ambos utilizados para prevenir la sedimentación durante la etapa de llenado).

Ejemplo 5 *Tabletas liofilizadas para rápida desintegración cuando se colocan en la boca*

Otras formulaciones adecuadas se prueban utilizando las técnicas descritas arriba, y se encuentra que son adecuadas para las vacunas de la presente invención.

n° de grupo	Composición de la formulación	Concentración viral antes de liofilización	Concentración viral después de la liofilización y 1 semana a 37°
99B10/06	Sucrosa 4% Glutamato de sodio 3.7% Al(OH) ₃ 48 mg	10 ^{6.11}	10 ^{4.83}
99C11/12	Maltitol 3% Al(OH) ₃ 48 mg Hidroxipropilmetilcelulosa: 1%	10 ^{4.18}	10 ^{3.78}

n° de grupo	Composición	Concentración viral en el tiempo = cero antes de liofilización	Concentración viral después de la liofilización y 1 semana a 37°
00C24/05	Sucrosa: 2% Dextran: 4% Sorbitol: 3% Aminoácidos: 2% CaCO ₃ : 80 mg Xantano 0.3%	10 ^{5.02}	10 ^{4.54}
00C24/06	Sucrosa: 2% Dextran: 4% Sorbitol: 3% Aminoácidos: 2%	10 ^{4.88}	10 ^{4.88}

	CaCO ₃ : 80 mg Xantano 0.3%		
00F28/11	Sucrosa: 1% Dextran: 2% Sorbitol: 1.5% Aminoácidos: 1% CaCO ₃ : 80 mg Almidón 2%	10 ^{4.70}	10 ^{4.40}

En el "concepto lioc" tanto Xantano como Almidón pueden utilizarse (manteniendo las propiedades de rápida disolución de la torta liofilizada).

5 **Ejemplo 6 Vacunación oral de ratones con lioc OspA**

Se preparan las siguientes tabletas de rápida disolución, liofilizadas:

Grupo	Descripción
1	SDSA, CaCO ₃ 8 mg, Xantano 0.3%, Lipo-OspA 10 µg
2	SDSA, CaCO ₃ 8 mg, Xantano 0.3%, Lipo-OspA 10 µg, LT 2.5 µg
3	SDSA, CaCO ₃ 8 mg, Xantano 0.3%, Lipo-OspA 10 µg, Laureth-9 0.5%
4	SDSA, CaCO ₃ 8 mg, Xantano 0.3%, Lipo-OspA 10 µg, MPL 5 µg
5	SDSA, CaCO ₃ 8 mg, Xantano 0.3%, Lipo-OspA 10 µg, Laureth-9 0.5%, MPL 5 µg

SDSA = mezcla de Sucrosa 2%

- 10 Dextran-40000 4%
- Sorbitol 3%
- Aminoácidos 2%

Procedimiento Experimental

- 15 Cada semana los ratones Balb/c viejos se carga el día 0 por una administración intra-muscular (IM) de 1 µg de Lipo-OspA absorbido en 50 µg de hidróxido de aluminio. Grupos de 8 ratones se refuerzan el día 28 oralmente con las formulaciones lioc descritas arriba o intramuscularmente con 1 µg Lipo-OspA absorbido en 50 µg
- 20 de hidróxido de aluminio (control positivo). Una segundo refuerzo se hace con formulaciones lioc el día 56. Anticuerpos de IgG de suero así como IgA fecal se miden por ELISA.

Resultados

En general, las formulaciones lloc orales produjeron respuestas inferiores de IgG de suero que el refuerzo IM de OspA. Sin embargo, todas las formulaciones lloc indujeron una respuesta inmune significativa después de cada refuerzo, la magnitud de las respuestas inmunes máximas observadas después de cada dosis de refuerzo subsecuente fue mayor que el valor máximo observado después de la dosis de refuerzo previa. Todos los grupos 1 a 5 tuvieron aproximadamente 20-25 µg/ml de IgG específico de OspA en su suero después del segundo refuerzo.

Ejemplo 7 Vacunación oral de ratones con antígenos de influenza

5 muestras diferentes se preparan.

Todas las muestras contienen

30 µg de virus completo A/Beijing/262/95 virus

Sucrosa 2%

Sorbitol 3%

Dextran T40 4%

Aminoácidos 2%

80 mg de CaCO₃

Xantano 0.3%

Además de eso algunas muestras contienen adyuvante:

Muestra 1	Sin adyuvante
Muestra 2	LT 25µg
Muestra 3	Laureth-9 0.5%
Muestra 4	MPL 5µg
Muestra 5	Laureth-9 0.5%, MPL 5 µg

Los placebos también se han preparado conteniendo todo excepto el virus de la gripe completo.

Los geles y western blotting muestran que HA conserva su integridad después de la llofilización. El ensayo SDS para cuantificar HA se ha realizado y da los valores HA esperados.

Grupos de 8 ratones (Hembras Balb/c de 6 semanas de

edad) se cargan intranasalmente con 5 μ g/HA de antígeno inactivo total (H1N1 A/Beijing/282/95) y se inmunizan oralmente (excepto el grupo 1: inyección intramuscular) 28 días después con las siguientes formulaciones que contienen 3 μ g HA del mismo antígeno inactivo completo. Los sueros y heces se recolectan antes de la primer dosis, 14, 42 y 56 días después. Todos los sueros se prueban para su actividad de IgG anti-Beijing específica por ELISA y para su capacidad de inhibición de hemoaglutinación (ensayo HI). La detección de IgA anti-Beijing específica se conduce en las heces utilizando dos ELISAs separadas (cuantificación total de IgA en μ g/ml y concentraciones finales anti-Beijing específicas). Los resultados finales se expresan como una proporción entre IgA específico e IgA total.

Resultados

Las formulaciones Lioc adyuvantadas que contienen ya sea LT o 3D-MPL son capaces de producir una respuesta inmune humoral específica para influenza, con concentraciones HI de aproximadamente 50. Todas las formulaciones indujeron una respuesta inmune significativa después de cada refuerzo, la magnitud de las respuestas inmunes de valor máximo observadas después de cada dosis de refuerzo subsecuente fue mayor que el valor máximo observado después de la dosis de refuerzo previa.

Ejemplo 8 Formulaciones liofilizadas

Las formulaciones preparadas son el resultado de un compromiso entre diferentes propiedades fisicoquímicas. En las formulaciones preferidas:

- La torta liofilizada es suficientemente fuerte para soportar las manipulaciones y manejo de fabricación durante la administración,.
- No debe afectarse por la humedad de la mano, cuando se administra.

- Debe ser suficientemente ligera con objeto de disolverse instantáneamente cuando se coloca en la boca.

Las formulaciones específicas pueden variar dependiendo de la presencia de un antiácido. A manera de ejemplo:

5 A Formulaciones sin antiácido

En esta torta, la torta liofilizada generalmente se disuelve rápidamente cuando se coloca en la boca. Por lo que es preferido que la torta liofilizada sea suficientemente fuerte para manipularse.

Las formulaciones adecuadas incluyen

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos	volumen	peso	disolución
00L15L/01	2%	4%, 10000	3%	2%	0.4 ml	44 mg	<5 seg
00L15L/02	2%	2%, 10000	3%	2%	0.4 ml	36 mg	<5 seg
00L15L/03	2%	4%, 40000	3%	2%	0.4 ml	44 mg	<5 seg
00L15L/04	2%	2%, 40000	3%	2%	0.4 ml	36 mg	<5 seg
00L15L/05	2%	3%, 70000	3%	2%	0.4 ml	40 mg	<5 seg
00L15L/06	2%	2%, 70000	3%	2%	0.4 ml	36 mg	<5 seg
00L15L/07	2%	1%, 70000	3%	2%	0.4 ml	32 mg	<5 seg
00L15L/08	2%	0.5%, 70000	3%	2%	0.4 ml	30 mg	

10

01A19/01	2%	4% 10000	3%	2%	0.4 ml	44 mg	<5 seg
01A19/02	2%	8% 10000	3%	2%	0.4 ml	52 mg	<5 seg
01A19/03	2%	8% 10000	3%	2%	0.4 ml	60 mg	<5 seg
01A19/04	2%	10% 10000	3%	2%	0.4 ml	68 mg	<10 seg
01A19/05	1%	8% 10000	1%	2%	0.4 ml	48 mg	<5 seg
01A19/06	1%	10% 10000	1%	2%	0.4 ml	56 mg	<10 seg
01A19/07	2%	4% 40000	3%	2%	0.4 ml	44 mg	<5 seg
01A19/08	2%	6% 40000	3%	2%	0.4 ml	52 mg	<50 seg
01A19/09	2%	8% 40000	3%	2%	0.4 ml	60 mg	<10 seg
01A19/10	1%	6% 40000	1%	2%	0.4 ml	40 mg	<10 seg
01A19/11	1%	8% 40000	1%	2%	0.4 ml	48 mg	<10 seg
01A19/12	1%	3% 40000	1%	2%	0.4 ml	28 mg	<5 seg

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos	volumen	peso	disolución
01B09/1	3%	3% 40000	2%	3%	0.4 ml	44 mg	<10 seg
01B09/2	2%	3% 40000	2%	4%	0.4 ml	44 mg	<5 seg
01B09/3	2%	3% 40000	3%	3%	0.4 ml	44 mg	5 seg
01B09/4	3%	3% 40000	3%	2%	0.4 ml	44 mg	5 seg
01B09/5	2.5%	3% 40000	3%	2.5%	0.4 ml	44 mg	<5 seg
01B09/6	2%	4% 40000	3%	2%	0.4 ml	44 mg	<5 seg
01B09/7	2.0%	5% 40000	2.0%	2.0%	0.4 ml	44 mg	5 seg
01B09/8	3.0%	5% 40000	1.0%	2.0%	0.4 ml	44 mg	<5 seg
01B09/9	2.0%	5% 40000	1.0%	3.0%	0.4 ml	44 mg	<5 seg
01B09/10	2%	6% 40000	2%	1%	0.4 ml	44 mg	<5 seg
01B09/11	1%	6% 40000	2%	2%	0.4 ml	44 mg	<10 seg
01B09/12	2%	8% 40000	1%	2%	0.4 ml	44 mg	<10 seg

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos	volumen	peso
01B16/1	4%	4% 40000	2.66	4%	0.3 ml	44 mg
01B16/2	2.66%	4% 40000	2.66	5.33%	0.3 ml	44 mg
01B16/3	2.66%	4% 40000	4%	4%	0.3 ml	44 mg
01B16/4	4%	4% 40000	4%	2.66%	0.3 ml	44 mg
01B16/5	3.33%	4% 40000	4%	3.33%	0.3 ml	44 mg
01B16/6	2.66%	5.33% 40000	4%	2.66%	0.3 ml	44 mg
01B16/7	2.66%	6.66% 40000	2.66%	2.66%	0.3 ml	44 mg
01B16/8	4.0%	6.66% 40000	1.33%	2.66%	0.3 ml	44 mg
01B16/9	2.66%	6.66% 40000	1.33%	4.0%	0.3 ml	44 mg
01B16/10	2.66%	8% 40000	2.66%	1.33%	0.3 ml	44 mg
01B16/11	1.33%	8% 40000	2.66%	2.66%	0.3 ml	44 mg
01B16/12	2.66%	8% 40000	1.33%	2.66%	0.3 ml	44 mg

Cuando es necesario, soportar el manejo de administración o fabricación, el incremento de la solidez de la torta puede lograrse por la adición de sustancia polimérica como Xantano,

5 Kelgum 100, Kelgum GFS, o Pectina

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos	Xantano
01D08/01	2%	T40:4%	3%	2%	10 mg
01D08/02	2%	T40:4%	3%	2%	20 mg

Grupo	Sucr.	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos	xantano	Kelgum	volumen	peso	disolución
00K24/02	2%	4%; 5000	3%	2%	0.33%		0.4 ml	45.32 mg	<10 seg
00K24/04	2%	4%; 10000	3%	2%	0.33%		0.4 ml	45.32 mg	<10 seg
00K24/06	2%	4%; 40000	3%	2%	0.33%		0.4 ml	45.32 mg	<20 seg
00K24/08	2%	4%; 70000	3%	2%	0.33%		0.4 ml	45.32 mg	<10 seg
00K24/10	2%	4%; 5000	3%	2%		0.167	0.4 ml	44.67 mg	<15 seg
00K24/12	2%	4%; 10000	3%	2%		0.167	0.4 ml	44.67 mg	<10 seg
00K24/14	2%	4%; 40000	3%	2%		0.167	0.4 ml	44.67 mg	<10 seg
00K24/16	2%	4%; 70000	3%	2%		0.167	0.4 ml	44.67 mg	<10 seg

Grupo	Sucr.	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos		volumen	peso	disolución
01C16/02	2.38%	4.76%	3.57%	2.38%	pectina 0.5%	0.4 ml	54.76 mg	<5 seg
01C16/03	2%	4%	3%	3%	pectina 0.5%	0.4 ml	57.50 mg	<5seg

10 Formulación 01C16/03 se prefiere particularmente

B Formulaciones con antiácido

Cuando se utiliza un antiácido como CaCO₃, se prefiere mantener la homogeneidad de la suspensión durante las etapas de llenado.

15 Esto puede lograrse al:

- incrementar la viscosidad del medio (utilizando, por ejemplo, Xantano, Kelgum o Pectina)
- incrementar el espesor de la suspensión (al utilizar por ejemplo: Almidón)
- crear gel en el medio (al degradar la pectina con ión de calcio).

20

54
51

Las formulaciones adecuadas Incluyen:

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos	CaCO ₃	Almidón
00J11/01	2%	4%; 10000	3%	2%	80mg	1.50%
00J11/02	1%	2%; 10000	1.50%	1%	80mg	1.50%

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos	CaCO ₃	Almidón
00K17/01	2%	4%; 5000	3%	2%	80mg	1.50%
00K17/02	2%	4%; 10000	3%	2%	80mg	1.50%
00K17/03	2%	4%; 40000	3%	2%	80mg	1.50%
00K17/04	2%	4%; 70000	3%	2%	80mg	1.50%
00K17/05	2%	2%; 70000	1.50%	1%	80mg	1.50%

5

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos	CaCO ₃	Xantano	Kelgum
00K24/01	2%	4%; 5000	3%	2%	80mg	0.33%	
00K24/03	2%	4%; 10000	3%	2%	80mg	0.33%	
00K24/05	2%	4%; 40000	3%	2%	80mg	0.33%	
00K24/07	2%	4%; 70000	3%	2%	80mg	0.33%	
00K24/09	2%	4%; 5000	3%	2%	80mg		0.167
00K24/11	2%	4%; 10000	3%	2%	80mg		0.167
00K24/13	2%	4%; 40000	3%	2%	80mg		0.167
00K24/15	2%	4%; 70000	3%	2%	80mg		0.167

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos	CaCO ₃	Xantano	Kelgum	Almidón
00L01/01	2%	4%; 40000	3%	2%	80mg	0.33%		
00L01/02	2%	3%; 40000	3%	2%	80mg	0.33%		
00L01/03	2%	2%; 40000	3%	2%	80mg	0.33%		
00L01/04	2%	1%; 40000	3%	2%	80mg	0.33%		
00L01/05	2%	4%; 40000	3%	2%	80mg		0.17%	
00L01/06	2%	3%; 40000	3%	2%	80mg		0.17%	
00L01/07	2%	2%; 40000	3%	2%	80mg		0.17%	
00L01/08	2%	1%; 40000	3%	2%	80mg		0.17%	
00L01/09	2%	4%; 40000	3%	2%	80mg			1.50%
00L01/10	2%	3%; 40000	3%	2%	80mg			1.50%
00L01/11	2%	2%; 40000	3%	2%	80mg			1.50%
00L01/12	2%	1%; 40000	3%	2%	80mg			1.50%
00L01/13	2%	4%; 70000	3%	2%	80mg	0.33%		
00L01/14	2%	3%; 70000	3%	2%	80mg	0.33%		
00L01/15	2%	2%; 70000	3%	2%	80mg	0.33%		
00L01/16	2%	1%; 70000	3%	2%	80mg	0.33%		
00L01/17	2%	4%; 70000	3%	2%	80mg		0.17%	
00L01/18	2%	3%; 70000	3%	2%	80mg		0.17%	
00L01/19	2%	2%; 70000	3%	2%	80mg		0.17%	
00L01/20	2%	1%; 70000	3%	2%	80mg		0.17%	
00L01/21	2%	4%; 70000	3%	2%	80mg			1.50%
00L01/22	2%	3%; 70000	3%	2%	80mg			1.50%
00L01/23	2%	2%; 70000	3%	2%	80mg			1.50%
00L01/24	2%	1%; 70000	3%	2%	80mg			1.50%

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos	CaCO ₃	Xantano	Kelgum	Almidón
00L08/01	2%	2%; 70000	3%	2%	80mg			1.20%
00L08/02	2%	2%; 70000	3%	2%	80mg			1.20%
00L08/03	2%	2%; 70000	3%	2%	80mg	0.20%		
00L08/04	2%	2%; 70000	3%	2%	80mg	0.20%		
00L08/05	2%	2%; 70000	3%	2%	80mg		0.13%	
00L08/06	2%	2%; 70000	3%	2%	80mg		0.13%	
00L08/07	2%	3%; 70000	3%	2%	80mg			1.20%
00L08/08	2%	3%; 70000	3%	2%	80mg			1.20%
00L08/09	2%	3%; 70000	3%	2%	80mg	0.20%		
00L08/10	2%	3%; 70000	3%	2%	80mg	0.20%		
00L08/11	2%	3%; 70000	3%	2%	80mg		0.13%	
00L01/12	2%	3%; 70000	3%	2%	80mg		0.13%	

58
52

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos		CaCO ₃
01D20/04	2%	T40:4%	3%	2%	Xantano 0.012%	80mg
01D20/05	2%	T40:4%	3%	2%	Kelgum 100: 0.012% 0.20%	80mg
01D20/06	2%	T40:4%	3%	2%	Kelgum GFS 0.012% 0.20%	80mg
01D20/07	2%	T40:4%	3%	2%	Xantano 0.008%	80mg
01D20/08	2%	T40:4%	3%	2%	Kelgum 100: 0.008%	80mg

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos		CaCO ₃
01C18/01	2%	4%	3%	2%	pectina 0.5%	80mg
01C18/04	2%	4%	3%	2%	Inulina 5%	80mg
01C18/07	2%	4%	3%	2%	Inulina 10%	80mg

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos		CaCO ₃	
01C23/01	2%	T10:4%	3%	2%	pectina 0.5%	80mg	
01C23/02	no	T10:4%	3%	2%	pectina 0.5%	80mg	
01C23/03	no	T40:4%	3%	2%	pectina 0.5%	80mg	
01C23/04	2%	T40:4%	3%	2%	pectina 0.5%	80mg	
01C23/05	2%	T40:4%	3%	2%	pectina 0.5%	80mg	
01C23/05	2%	T40:4%	3%	2%	pectina 0.5%	80mg	

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos		CaCO ₃
01C30/01	2%	T40:4%	3%	2%	pectina 0.5%	80mg
01C30/02	2%	T40:4%	3%	2%	pectina 0.25%	80mg
01C30/03	2%	T40:4%	3%	2%	pectina 0.1%	80mg

- 5 Producto Merck de CaCO₃ n° 102069 (tamaño de partícula 3µm) da mejores resultados que el producto Merck n° 112120 (tamaño de partícula: 30 µm) y partículas de substancialmente 3 µm de esta manera se prefieren.

Grupo	Sucrosa	Dextran	Sorbitol	Am-ácidos		Merck de CaCO ₃ n° 102069 (3µm)
01F06/01	4%	T10:8%	6%	4%		80mg
01F06/02	4%	T10:4%	3%	2%		80mg
01F06/03	4%	T40:8%	6%	4%		80mg
01F06/04	2%	T40:10%	3%	2%		80mg

- 10 Como puede observarse a partir de las tablas anteriores, las formulaciones preferidas comprenden sucrosa, dextran, sorbitol y aminoácidos, adecuadamente en rangos dados arriba.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de vacuna de dosis sólida oral, que comprende un antígeno, y excipientes adecuados, en donde la
5 vacuna de dosis sólida se encuentra en la forma de una torta de rápida disolución que se disuelve en menos de 10 segundos, caracterizada porque la composición comprende además un antiácido insoluble en agua que también actúa como un adyuvante, en donde el antígeno se absorbe en la superficie del antiácido.

7
·
claridad
composición

10 2. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según la reivindicación 1, caracterizada porque el antiácido insoluble en agua es carbonato de calcio.

3. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según la reivindicación 2, caracterizada porque el carbonato de calcio
15 se encuentra presente en un tamaño de partícula de substancialmente 3 μm .

4. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la vacuna comprende más de un antígeno.

20 5. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según la reivindicación 3, caracterizada porque más de un antígeno son de más que un patógeno.

6. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque
25 comprende además dextran.

7. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque comprende además una vacuna viral o bacteriana atenuada viva.

8. Una composición de vacuna de dosis sólida oral
30 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque la torta de rápida disolución se forma mediante sublimación de una

composición de vacuna líquida.

9. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la composición de vacuna comprende un antiácido adicional.

5 10. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según la reivindicación 9, caracterizada porque el antiácido adicional se selecciona de hidróxido de aluminio o hidróxido de magnesio.

11. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según la reivindicación 6, caracterizada porque el antiácido es una
10 combinación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.

12. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque la composición de vacuna comprende un aglutinante.

13. Una composición de vacuna de dosis sólida oral
15 según la reivindicación 12, caracterizada porque el aglutinante es dextran.

14. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la formulación de vacuna comprende un poliol que forma vidrio
20 estabilizador.

15. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según la reivindicación 14, caracterizada porque el poliol que forma vidrio se selecciona de trehalosa, sucrosa, lactosa, fructosa, galactosa, manosa, maltulosa, iso-maltulosa y lactulosa, maltosa, o
25 dextrosa y alcoholes de azúcar de los arriba mencionados tales como manitol, lactitol y maltitol.

16. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque la composición de vacuna comprende un excipiente pseudoplástico o
30 agente trixotrópico.

17. Una composición de vacuna de dosis sólida oral

según la reivindicación 16, caracterizada porque el excipiente pseudoplástico es goma xantano.

18. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende goma xantano, dextran y carbonato de calcio.

19. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende goma xantano, dextran e hidróxido de aluminio.

20. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según las reivindicaciones 18 ó 19, caracterizada porque comprende adicionalmente sorbitol.

21. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque el antígeno o composición de antígeno se deriva del grupo que comprende: Virus de Inmunodeficiencia Humano, Virus de varicela-zoster, virus del herpes simple tipo 1, virus del herpes simple tipo 2, citomegalovirus humano, virus del dengue, hepatitis A, B, C o E, virus sincicial respiratorio, virus de papiloma humano, virus de influenza, Hib, virus de meningitis, salmonela, Neisseria, Borrelia, Chlamydia, Bodetella, Plasmodium o Toxoplasma, decapeptido valorado; o antígenos asociados a tumor (TMA), MAGE, BAGE, GAGE, MUC-1, Her-2 neu, LnRH, CEA, PSA, KSA o PRAME.

22. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque la composición de vacuna comprende adicionalmente un adyuvante.

23. Una composición de vacuna de dosis sólida oral según la reivindicación 22, caracterizada porque el adyuvante se selecciona de: LT, CT, 3D-MPL, CpG, QS21.

24. Una composición de vacuna de dosis sólida oral, que comprende un antígeno, carbonato de calcio y excipientes adecuados, en donde la vacuna de dosis sólida se encuentra en la

SA
56

- 33 -

forma de una torta de rápida disolución y en donde el carbonato de calcio está presente en un tamaño de partícula de substancialmente 3 μm .

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 26
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2,3

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación 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 ☐

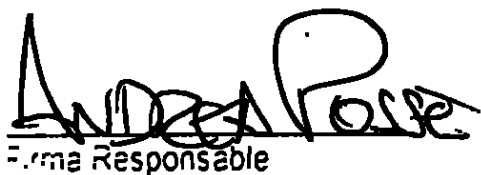
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se 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 _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia