



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

03-88387

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "COMPOSICION DE VACUNA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 39/295 , ³⁹/385 ; A61P ³¹/04

71. SOLICITANTE GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

DOMICILIO RIXENSART, BELGICA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

72. BOGOTÁ, D.C. 3 OCT 2003

T.P. 10.784
Código 231

04

PETITORIO


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA



03 088387 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación: 0328387 0000000
 Fecha (Año): 2003-10-03 15:45:16
 Folia: 79
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencias 2020 DIVISIÓN DE LEYES CERCILLAS

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

S LICITANTE
(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: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
 Bogotá- Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.881 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **BOUTRIAU, Dominique; CAPIAU, Carine; DESMONS, Pierre, Michel;**
LEMOINE, Dominique y POOLMA, Jan.

Dirección: GlaxoSmithKline Biologicals, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart.

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/03573

Fecha: 28/03/02

Publicación Internacional No. WO 02/080965 A2

Fecha: 17/10/02

⑥

Título (54) **"COMPOSICION DE VACUNA"**

Folio 82

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 39/295, 39/385; A61P 31/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

03/04/01

(31) Número de Solicitud

0108384.1

⑨

Comprobante de Pago No. 03-70,198

Fecha: Septiembre 25 de 2003

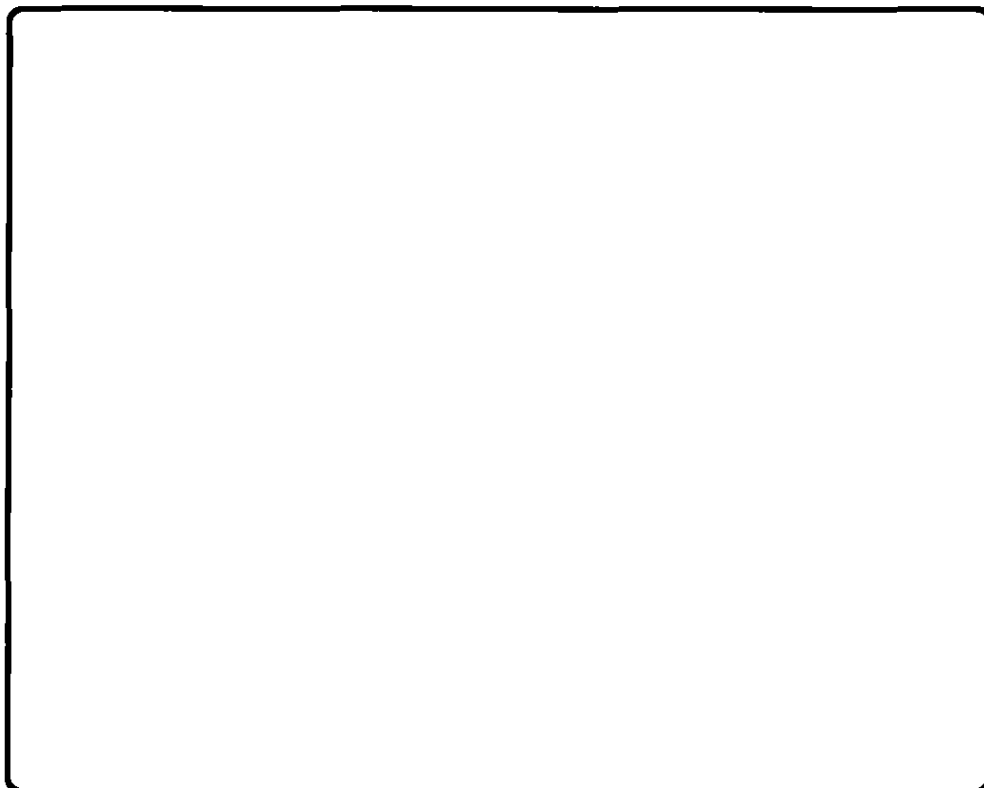
10

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 Publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO VAREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03062387 06000003 Folios: 79
Fecha (CL): 2003-10-03 15:45:06
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NEGOCIOS CREDITICIOS

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 70,198
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2003

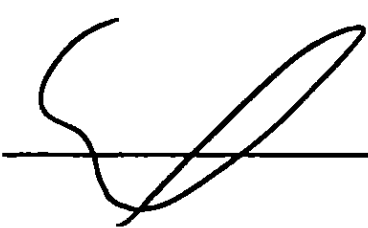
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7030467	25/09/2003	10,516,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

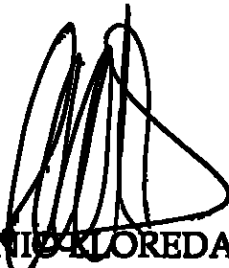
SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 055-2003

de los documentos anexos a un poder escrito en español y en inglés, otorgado por
 Marcus Jonathan William DALTON como Abogado y Funcionario Autorizado a
 nombre de GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

=====

A continuación se encuentra certificación notarial en español, expedida por
 JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de Londres, Inglaterra, de fecha 31 de
 Marzo de 2003.

=====

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

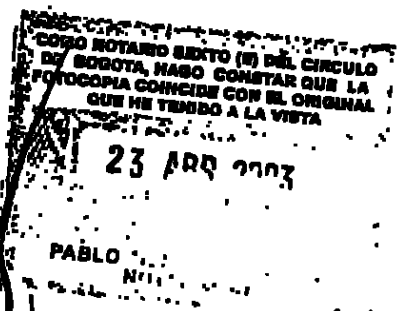
REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. Ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. actuando en su capacidad de Notario Público
4. posee el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

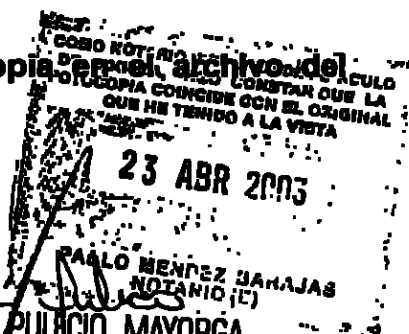

 23 MAR 2003
 PABLO
 ANGELITA A. PULECIO MAYORGA
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resol No. 0177 del/97 MinJusticia

5. en Londres
6. El 1º de Abril de 2003
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G139098
9. Sello/Estampilla
(Sello): DESPACHO DE ASUNTOS EXTERIORES Y DE LA MANCOMUNIDAD
10. Firma
(Firma)
R. Bawden
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a utilizar en un país que no sea parte de la Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse ante la sección consular de la misión que represente dicho país.

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.
Bogotá, D.C. 14 de Abril de 2003

ANGELAYA. PULICIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No. 0177 del/97 MinJusticia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Procuraduría

U 20402

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE ENVIÓ A LA
AS...

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD POR EL TEXTO

2003 APR 17 A 11:12

1205
JEFE DELEGACIÓN
SANTAFE DE BOGOTÁ

COMO NOTARIO SEXTO (2) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO A LA VISTA
23 AB
PABLO MENDEZ CAJAS
NOTARIO (2)

Yo, el infrascrito, **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

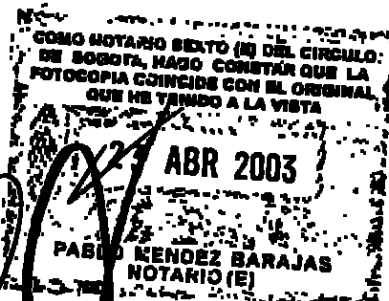
C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **MARCUS JONATHON WILLIAM DALTON**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad denominada "**GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**" (anteriormente denominada "**Smithkline Beecham Biologicals s.a.**"), Sociedad legalmente constituida por un periodo de duración que aún no ha terminado y existente de acuerdo con las leyes de Bélgica, con domicilio social en Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica;

QUE el citado Señor Don **MARCUS JONATHON WILLIAM DALTON** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 12 de junio de 2002, cuyo original he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE y obre los efectos conducentes expido la presente que firmo y sello en Londres, el día de hoy treinta y uno de marzo del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



COLOMBIA
PODEF

Los al

Glax

cc

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

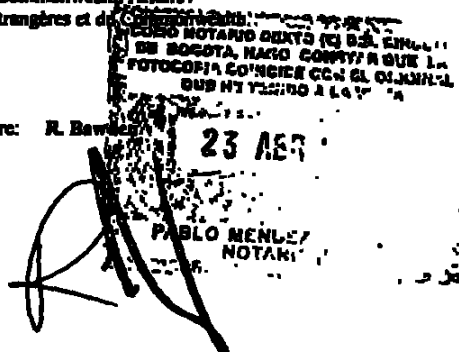
Certified/Attesté
6. the/le 01 April 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et de

8. Number/sous No **G139098**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

7

COLOMBIA

PODER - POWER OF ATTORNEY

Los abajo firmados,

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes
de Bélgica

con domicilio en

rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA,

8

para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

A corporation organized and existing under the laws of Belgium

of

rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 10 of article 543 of decree 410 of 1971.

17. GUSTAVO NOTARIO
18. GUSTAVO NOTARIO
19. GUSTAVO NOTARIO
20. GUSTAVO NOTARIO
21. GUSTAVO NOTARIO
22. GUSTAVO NOTARIO
23. GUSTAVO NOTARIO
24. GUSTAVO NOTARIO
25. GUSTAVO NOTARIO
26. GUSTAVO NOTARIO
27. GUSTAVO NOTARIO
28. GUSTAVO NOTARIO
29. GUSTAVO NOTARIO
30. GUSTAVO NOTARIO
31. GUSTAVO NOTARIO
32. GUSTAVO NOTARIO
33. GUSTAVO NOTARIO
34. GUSTAVO NOTARIO
35. GUSTAVO NOTARIO
36. GUSTAVO NOTARIO
37. GUSTAVO NOTARIO
38. GUSTAVO NOTARIO
39. GUSTAVO NOTARIO
40. GUSTAVO NOTARIO
41. GUSTAVO NOTARIO
42. GUSTAVO NOTARIO
43. GUSTAVO NOTARIO
44. GUSTAVO NOTARIO
45. GUSTAVO NOTARIO
46. GUSTAVO NOTARIO
47. GUSTAVO NOTARIO
48. GUSTAVO NOTARIO
49. GUSTAVO NOTARIO
50. GUSTAVO NOTARIO
51. GUSTAVO NOTARIO
52. GUSTAVO NOTARIO
53. GUSTAVO NOTARIO
54. GUSTAVO NOTARIO
55. GUSTAVO NOTARIO
56. GUSTAVO NOTARIO
57. GUSTAVO NOTARIO
58. GUSTAVO NOTARIO
59. GUSTAVO NOTARIO
60. GUSTAVO NOTARIO
61. GUSTAVO NOTARIO
62. GUSTAVO NOTARIO
63. GUSTAVO NOTARIO
64. GUSTAVO NOTARIO
65. GUSTAVO NOTARIO
66. GUSTAVO NOTARIO
67. GUSTAVO NOTARIO
68. GUSTAVO NOTARIO
69. GUSTAVO NOTARIO
70. GUSTAVO NOTARIO
71. GUSTAVO NOTARIO
72. GUSTAVO NOTARIO
73. GUSTAVO NOTARIO
74. GUSTAVO NOTARIO
75. GUSTAVO NOTARIO
76. GUSTAVO NOTARIO
77. GUSTAVO NOTARIO
78. GUSTAVO NOTARIO
79. GUSTAVO NOTARIO
80. GUSTAVO NOTARIO
81. GUSTAVO NOTARIO
82. GUSTAVO NOTARIO
83. GUSTAVO NOTARIO
84. GUSTAVO NOTARIO
85. GUSTAVO NOTARIO
86. GUSTAVO NOTARIO
87. GUSTAVO NOTARIO
88. GUSTAVO NOTARIO
89. GUSTAVO NOTARIO
90. GUSTAVO NOTARIO
91. GUSTAVO NOTARIO
92. GUSTAVO NOTARIO
93. GUSTAVO NOTARIO
94. GUSTAVO NOTARIO
95. GUSTAVO NOTARIO
96. GUSTAVO NOTARIO
97. GUSTAVO NOTARIO
98. GUSTAVO NOTARIO
99. GUSTAVO NOTARIO
100. GUSTAVO NOTARIO

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments,

oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this



Marcus Jonathan William DALTON as Attorney and Authorised Official on behalf of GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América

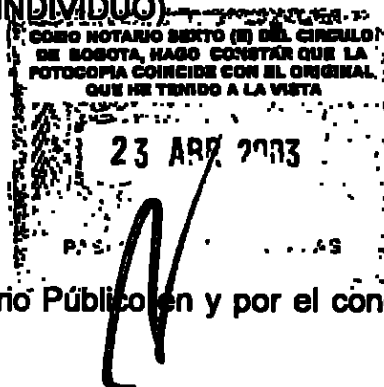
Estado de {ss

Condado de

A los días del mes de de 200

compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.



Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de
A los días del mes de de 200 ,
compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el
condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y
firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo
para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de
Hoy de de 200 , compareció
, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente
juramentado declaró y dijo que él es
de
la compañía nombrada en el documento que antecede,
una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del
Estado de , Estados Unidos de América, domiciliada en la
ciudad de , Condado de
Estado de , Estados Unidos de América, legalmente constituida
para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
social; conforme a las leyes del Estado de
, Estados Unidos de América; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado
por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada

COMO NOTARIO PUESTO EN EL CIRCULO
DE SOBOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
25 ABR 2000
PAULO MENDEZ S. RAJAS
NOTARIO ()

Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en

Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 200 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

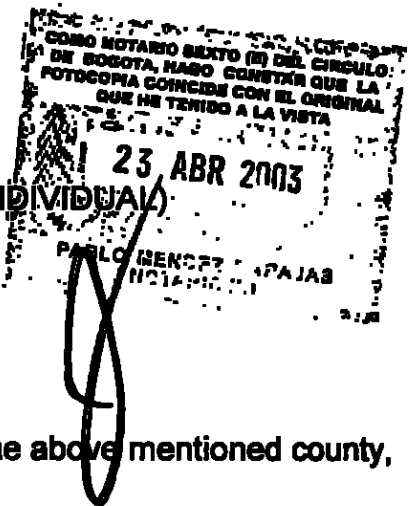
to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 200 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who



executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of {ss
County of
On this day of , 200 , personally came
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the
of
, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of , United States of America, domiciled at the City of , County of , State of , United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of , United States of America; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at , State of , under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

NOTARY PUBLIC STATE OF BOGOTA (B) DEL CIRCULO
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
PABLO

Se extraen folios:

13. Extracto de publicación.

14. Ficha autor.

15. Ficha Temática.

~~Num. folios~~ 23-10-2003.
202052.

No. SOLICITUD**INTERNACIONAL:** PCT/EP02/03573

Fecha: 28-03-2002

(51) INT. CL.: A61K 39/295

(21) No. SOLICITUD:

03-088387

(22) FECHA DE

PRESENTACIÓN: 03-10-2003

(71) SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS

S.A.

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 0108364.1

(72) INVENTOR/ES: Carine; DESMONS, Pierre, Michael;

BOUTRIAU, Dominique; CAPIAU,

LEMOINE, Dominique y POOLMAN, Jan.

(32) FECHA DE

PRESENTACIÓN: 03-04-2001

(33) PAÍS:

GB

(74) REPRESENTANTE

LEGAL:

JOSE ANTONIO LLOREDA

PUBLICACION INTERNA: WO 02/080965 Fecha: 17-10-2002

(54) TÍTULO:

"COMPOSICION DE VACUNA"**(57) RESUMEN:****Reivindicación número 1.-**

Un equipo de vacuna para administración concomitante que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, dicho equipo comprende un primer contenedor que comprende:

(a) componentes de pertussis acelulares que comprenden toxoide de pertussis y FHA,

(b) toxoide tetánico (TT),

(c) toxoide diftérico (DT),

(d) antígeno de superficie de la hepatitis B, y

(e) virus de la polio inactivado,

y un segundo contenedor que comprende:

(2a) uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae*.

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
17 de Octubre de 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/080965 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 39/295,
39/385, A61P 31/04, 31/12

(74) Agente: LUBIENSKI, Michael, John; GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property CN925.1, 980 Great West Road,
Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/ 03573 ✓

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CQ, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, 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, OM,
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: Marzo 28 de 2002
(28.03.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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).

(30) Información de Prioridad:
0108364.1 Abril 3 de 2001 (03.04.2001) GB

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

Publicado:

— sin reports de búsqueda internacional y para ser publicado de nuevo en el
caso de recibo de ese reports

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente):
BOUTRIAU, Dominique ✓ [BE/BE]; GlaxoSmithKline
Biologicals, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).
CAPIAU, Carine ✓ [BE/BE]; GlaxoSmithKline
Biologicals, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).
DESMONS, Pierre, Michel [BE/BE]; GlaxoSmithKline
Biologicals, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).
LEMOINE, Dominique ✓ [BE/BE]; GlaxoSmithKline
Biologicals, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).
POOLMAN, Jan ✓ [NL/BE]; GlaxoSmithKline
Biologicals, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

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

(54) Título: COMPOSICION DE VACUNA

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevas formulaciones de vacuna de combinación basada en DTP ventajosas, y kits de vacuna de combinación administrados concomitantemente. Los métodos de administración de estas vacunas y los kits son también provistos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 October 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/080965 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 39/295, 39/385, A61P 31/04, 31/12

(21) International Application Number: PCT/EP02/03573

(22) International Filing Date: 28 March 2002 (28.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0108364.1 3 April 2001 (03.04.2001) GB

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOUTRIAU, Dominique/[BE/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE). CAPIAU, Carine/[BE/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE). DESMONS, Pierre, Michel/[BE/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE). LEMOINE, Dominique/[BE/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE). POOLMAN, Jan/[NL/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals, Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(74) Agent: LUBIENSKI, Michael, John; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property CN925.1, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CQ, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: VACCINE COMPOSITION

(57) Abstract: The present invention relates to new, advantageous DTP-based combination vaccine formulations, and concomitantly administered combination vaccine kits. Methods of administration of these vaccines and kits are also provided.

WO 02/080965 A2

18
16

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. Un equipo de vacuna para administración concomitante que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, el equipo comprende un primer contenedor que comprende:
- 10 El equipo comprende un primer contenedor que comprende:
- (a) componentes de pertussis acelulares que comprenden toxoide de pertussis y FHA,
 - (b) toxoide tetánico (TT),
 - (c) toxoide diftérico (DT),
 - 15 (d) antígeno de superficie de la hepatitis B, y
 - (e) virus de la polio inactivado,
- y un segundo contenedor que comprende:
- (2a) uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae*.
- 20 2. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el conjugado o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* se deriva de uno o más serotipos neumocócicos seleccionados del grupo consiste de 1, 2, 3, 4, 5,
- 25 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F.
3. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el primer contenedor comprende de manera adicional: (f) cualquiera de o tanto
- 30 conjugados de una proteína portadora como un polisacárido

capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y (g) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

5 4. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el segundo contenedor comprende de manera adicional: (2b) cualquiera de o tanto conjugados de una proteína portadora como un polisacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis*
10 tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y (2c) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

5. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el primer contenedor
15 comprende de manera adicional: (f) cualquiera de o tanto conjugados de una proteína portadora como un polisacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y el segundo contenedor comprende de manera adicional (2b) un conjugado de
20 una proteína portadora y el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

6. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el primer contenedor comprende de manera adicional: (f) un conjugado de una
25 proteína portadora y el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib), y el segundo contenedor comprende de manera adicional (2b) cualquiera de o tanto conjugados de una proteína portadora como un polisacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N.*
30 *meningitidis* tipo C (MenC).

7. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, que comprende de manera adicional: (3a) cualquiera de o tanto conjugados de una proteína portadora como un polisacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y (3b) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

8. El equipo de vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque dos o más contenedores comprenden TT, la cantidad de TT en cada uno de dichos dos o más contenedores es no más de un umbral crítico de 50 µg de TT para prevenir o reducir al mínimo los efectos de interferencia inmune de TT o supresión de portador, pero el TT total en todos los contenedores es más de dicho umbral crítico.

9. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque 1, 2 ó 3 de los contenedores incluyen uno o más polisacáridos conjugados con TT seleccionados de una lista que consiste de un polisacárido neumocócico, MenC, MenY y Hib.

10. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque uno o más de los polisacáridos conjugados con TT tienen una relación de polisacárido:TT de 1:0.5-1.5 en peso.

11. El equipo de vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque el primer contenedor comprende un contenido de DT de 60-100 µg, y el segundo o tercer contenedores comprenden uno o más polisacáridos conjugados con DT y/o CRM197.

12. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el polisacárido o más

polisacáridos conjugados con DT y/o CRM197 se seleccionan de una lista que consiste de polisacáridos neumocócicos, 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F, polisacáridos meningocócicos MenC y Men Y, y *H. influenzae* tipo b Hib.

13. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 11 ó 12, caracterizado porque uno o más de los polisacáridos conjugados con DT y/o CRM197 tienen una relación de polisacárido: DT o CRM197 de 1:0.5-1.5 en peso.

10 14. Una composición inmunogénica multivalente para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *N. meningitidis* que comprende:

15 (a) componentes de pertussis acelulares que comprenden toxoide de pertussis y FHA,

(b) toxoide tetánico,

(c) toxoide diftérico,

(d) antígeno de superficie de la hepatitis B,

20 (e) virus de la polio inactivado, y

(f) cualquiera de o tanto conjugados de una proteína portadora como un polisacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C.

25 15. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 14, que comprende además uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *H. influenzae* tipo b, *N. meningitidis* tipo A y *N. meningitidis* tipo W.

16. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 14 ó 15, que comprende además virus de la Hepatitis A muerto, atenuado.

5 17. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 14-16, caracterizada porque la(s) proteína(s) portadora(s) usada(s) se selecciona(n) del grupo que comprende: toxoide tetánico, toxoide diftérico, CRM197, toxina de difteria recombinante, OMPC de *N. meningitidis*, neumolisina de *S. pneumoniae*, y proteína D de *H. influenzae*.

10 18. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 14-17 formulada como una vacuna para administración *in vivo* al huésped, caracterizada porque los componentes individuales de la composición se formulan de manera tal que la inmunogenicidad de los componentes
15 individuales no sea dañada por otros componentes individuales de la composición.

19. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 14-17 formulada como una vacuna para administración *in vivo* al huésped, que confiere un título de
20 anticuerpo superior al criterio para seroprotección para cada componente antigénico para un porcentaje aceptable de sujetos humanos.

20. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 14-19, que comprende además un adyuvante.

25 21. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque el adyuvante es sales de aluminio.

22. El uso de la composición Inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 14-21 en la fabricación de
30 un medicamento para el tratamiento o prevención de

enfermedades causadas por infección por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *N. meningitidis*.

23. Un método para inmunizar un huésped humano contra
5 enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *N. meningitidis* (y opcionalmente, *H. influenzae*), el cual comprende administrar al huésped una dosis inmunoprotectora de la composición inmunogénica de las reivindicaciones 14-21.

10 24. Un proceso para hacer la composición inmunogénica multivalente de conformidad con las reivindicaciones 14-21, que comprende el paso de mezclar juntos los componentes individuales.

25. Una composición inmunogénica multivalente para
15 conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* que comprende:

(a) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido capsular de *H. Influenzae* tipo B, y

20 (b) uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae*.

26. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque la composición comprende 2 ó más conjugados de una proteína portadora y un
25 polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae*.

27. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque la composición comprende más de 7 conjugados de una proteína portadora y un polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae*.

28. La composición inmunogénica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25-27, caracterizada porque el (los) polisacárido(s) capsular(es) de *Streptococcus pneumoniae* es de un serotipo seleccionado del grupo que consiste de: 1, 2,
5 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F.

29. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 28 que comprende conjugados de una proteína portadora y polisacáridos capsulares de serotipos 1, 3, 4, 5, 6B,
10 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*.

30. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 25-29 que comprende además un adyuvante.

31. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 25-29, caracterizada porque el polisacárido
15 capsular de *H. influenzae* tipo B no es adsorbido en un adyuvante de sal de aluminio.

32. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque los polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* son adsorbidos en un adyuvante
20 de sal de aluminio.

33. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque tanto el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B como los polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* no son adsorbidos en un
25 adyuvante de sal de aluminio.

34. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 25-33, caracterizada porque la(s) proteína(s) portadora(s) usada(s) se selecciona(n) del grupo que comprende: toxoide tetánico, toxoide diftérico, CRM197, toxina de difteria
30 recombinante, OMPC de *N. meningitidis*, neumolisina de *S.*

pneumoniae, y proteína D de *H. influenzae*.

35. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 25-34, caracterizada porque el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B y el polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* no están conjugados con el mismo portador.

36. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B y el polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* no están todos conjugados con CRM197.

37. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 34 ó 35, caracterizada porque la proteína portadora para el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B es toxoide tetánico.

38. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 34, 35 ó 37, caracterizada porque la proteína portadora para el polisacárido capsular de *S. pneumoniae* es proteína D.

39. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 25-38 formulada como una vacuna para administración *in vivo* al huésped, caracterizada porque los componentes individuales de la composición se formulan de manera tal que la inmunogenicidad de los componentes individuales no sea dañada por otros componentes individuales de la composición.

40. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 25-38 formulada como una vacuna para administración *in vivo* al huésped, que confiere un título de anticuerpo superior al criterio para seroprotección para cada

componente antigénico para un porcentaje aceptable de sujetos humanos.

41. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 25-40 para uso en un medicamento.

5 42. El uso de la composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 25-40 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades causadas por infección por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

10 43. Un método para inmunizar un huésped humano contra enfermedad causada por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, el cual comprende administrar al huésped una dosis inmunoprotectora de la composición inmunogénica de las reivindicaciones 25-40.

15 44. Un proceso para hacer la composición inmunogénica multivalente de conformidad con las reivindicaciones 25-40, que comprende el paso de mezclar juntos los componentes individuales.

20 45. Un equipo que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, caracterizado porque el
25 equipo comprende un primer contenedor que comprende la composición inmunogénica de las reivindicaciones 14-21 y un segundo contenedor que comprende la composición inmunogénica de las reivindicaciones 25-40.

30 46. Un método para inmunizar un huésped humano contra enfermedad usando el equipo de las reivindicaciones 1-13 ó 45,

el método comprende administrar una dosis inmunoprotectora de la composición inmunogénica del primer contenedor al huésped en un primer sitio, administrar una dosis inmunoprotectora de la composición inmunogénica del segundo contenedor al huésped en un segundo sitio y, donde sea relevante, administrar una
5 dosis inmunoprotectora de la composición inmunogénica del tercer contenedor al huésped en un tercer sitio), en donde el primer, segundo y tercer sitios son drenados por diferentes ganglios linfáticos.

10 47. El método de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado porque el primer, segundo y, donde sea relevante, tercer sitios representan diferentes extremidades del huésped.

48. El método de conformidad con la reivindicación 46 ó 47, caracterizado porque la administración de las composiciones
15 inmunogénicas del primer, segundo y, donde sea relevante, tercer contenedores ocurre el mismo día.

49. El método de conformidad con la reivindicación 46-48, caracterizado porque el huésped es posteriormente vacunado en la misma manera una o más veces adicionales, cada vez
20 separada por 2-12 semanas.

50. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque el huésped es posteriormente vacunado en la misma manera dos veces adicionales, cada vez separada por aproximadamente un periodo de 1-2 meses.

29
27

CLAIMS

We claim:

- 5 1. A vaccine kit for concomitant administration comprising two multi-valent immunogenic compositions for conferring protection in a host against disease caused by *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, Hepatitis B virus, Polio virus and *Streptococcus pneumoniae*, said kit comprising a first container comprising:
- 10 (a) acellular pertussis components comprising pertussis toxoid and FHA,
(b) tetanus toxoid (TT),
(c) diphtheria toxoid (DT),
(d) Hepatitis B surface antigen, and
15 (e) Inactivated polio virus,
and a second container comprising:
(2a) one or more conjugates of a carrier protein and a capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae*.
- 20 2. The vaccine kit of claim 1, wherein the one or more conjugates of a carrier protein and a capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* is derived from one or more pneumococcal serotypes selected from the group consisting of 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F and 33F.
- 25 3. The vaccine kit of claim 1 or 2 wherein the first container additionally comprises: (f) either or both conjugates of a carrier protein and a capsular polysaccharide of a bacterium selected from the group *N. meningitidis* type Y (MenY) and *N. meningitidis* type C (MenC), and (g) a conjugate of a carrier protein and the
30 capsular polysaccharide of *H. influenzae* type B (Hib).
4. The vaccine kit of claim 1 or 2 wherein the second container additionally comprises: (2b) either or both conjugates of a carrier protein and a capsular polysaccharide of a bacterium selected from the group *N. meningitidis* type Y (MenY)

and *N. meningitidis* type C (MenC), and (2c) a conjugate of a carrier protein and the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type B (Hib).

5 5. The vaccine kit of claim 1 or 2 wherein the first container additionally comprises: (f) either or both conjugates of a carrier protein and a capsular polysaccharide of a bacterium selected from the group *N. meningitidis* type Y (MenY) and *N. meningitidis* type C (MenC), and the second container additionally comprises (2b) a conjugate of a carrier protein and the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type B (Hib).

10

6. The vaccine kit of claim 1 or 2 wherein the first container additionally comprises (f) a conjugate of a carrier protein and the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type B (Hib), and the second container additionally comprises: (2b) either or both conjugates of a carrier protein and a capsular polysaccharide of a bacterium
15 selected from the group *N. meningitidis* type Y (MenY) and *N. meningitidis* type C (MenC).

7. The vaccine kit of claim 1 or 2 additionally comprising a third container comprising: (3a) either or both conjugates of a carrier protein and a capsular
20 polysaccharide of a bacterium selected from the group *N. meningitidis* type Y (MenY) and *N. meningitidis* type C (MenC), and (3b) a conjugate of a carrier protein and the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type B (Hib).

8. The vaccine kit of claims 1-7 wherein two or more containers comprise TT,
25 the quantity of TT in each of said two or more containers being not more than a critical threshold of 50 µg TT to prevent or minimise TT immune interference or carrier suppression effects, but the total TT in all containers of the vaccine kit being more than said critical threshold.

30 9. The vaccine kit of claim 8 wherein 1, 2 or 3 of the containers includes one or more TT-conjugated polysaccharide selected from a list consisting of a pneumococcal polysaccharide, MenC, MenY, and Hib.

31
29

10. The vaccine kit of claim 9 wherein one or more of the TT-conjugated polysaccharides have a ratio of polysaccharide:TT of 1:0.5-1.5 by weight.

11. The vaccine kit of claims 1-10 wherein the first container comprises a DT content of 60-100 µg, and the second or third containers comprise one or more polysaccharides conjugated to DT and/or CRM197.

12. The vaccine kit of claim 11 wherein the one or more polysaccharides conjugated to DT and/or CRM197 are selected from a list consisting of pneumococcal polysaccharides 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, and 33F, meningococcal polysaccharides MenC and MenY, and *H. influenzae* type b Hib.

13. The vaccine kit of claim 11 or 12 wherein one or more of the polysaccharides conjugated to DT and/or CRM197 have a ratio of polysaccharide:DT or CRM197 of 1:0.5-1.5 by weight.

14. A multi-valent immunogenic composition for conferring protection in a host against disease caused by *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, Hepatitis B virus, Polio virus and *N. meningitidis* comprising:

a) acellular pertussis components comprising pertussis toxoid and FHA,

b) tetanus toxoid,

c) diphtheria toxoid,

d) Hepatitis B surface antigen,

e) Inactivated polio virus, and

f) either or both conjugates of a carrier protein and a capsular polysaccharide of a bacterium selected from the group *N. meningitidis* type Y and *N. meningitidis* type C.

15. The immunogenic composition of claim 14 further comprising one or more conjugates of a carrier protein and a capsular polysaccharide of a bacterium selected

32
30

from the group *H. influenzae* type b, *N. meningitidis* type A and *N. meningitidis* type W.

16. The immunogenic composition of claim 14 or 15 further comprising killed,
5 attenuated Hepatitis A virus.

17. The immunogenic composition of claims 14-16 wherein the carrier protein(s)
used is selected from the group comprising: tetanus toxoid, diphtheria toxoid,
CRM197, recombinant diphtheria toxin, OMPC from *N. meningitidis*, pneumolysin
10 from *S. pneumoniae* and protein D from *H. influenzae*.

18. The immunogenic composition of claims 14-17 formulated as a vaccine for *in*
vivo administration to the host wherein the individual components of the composition
are formulated such that the immunogenicity of individual components is not
15 impaired by other individual components of the composition.

19. The immunogenic composition of claims 14-17 formulated as a vaccine for *in*
vivo administration to the host, which confers an antibody titre superior to the
criterion for seroprotection for each antigenic component for an acceptable percentage
20 of human subjects.

20. The immunogenic composition of claims 14-19 further comprising an
adjuvant.

21. The immunogenic composition of claim 20 wherein the adjuvant is aluminium
salts.
25

22. The use of the immunogenic composition of claims 14-21 in the manufacture
of a medicament for the treatment or prevention of diseases caused by infection by
30 *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, Hepatitis B
virus, Polio virus and *N. meningitidis*.

23. A method of immunising a human host against disease caused by *Bordetella*
pertussis, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, Hepatitis B virus, Polio

33
31

virus and *N. meningitidis*, which method comprises administering to the host an immunoprotective dose of the immunogenic composition of claims 14-21.

24. A process for making the multi-valent immunogenic composition of claims 14-21 comprising the step of mixing together the individual components.

25. A multi-valent immunogenic composition for conferring protection in a host against disease caused by *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* comprising:

- 10 (a) a conjugate of a carrier protein and the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type B, and
(b) one or more conjugates of a carrier protein and a capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae*.

15 26. The immunogenic composition of claim 25, wherein said composition comprises 2 or more conjugates of a carrier protein and a capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae*.

20 27. The immunogenic composition of claim 26, wherein said composition comprises more than 7 conjugates of a carrier protein and a capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae*.

25 28. The immunogenic composition of any one of claims 25-27 wherein the capsular polysaccharide(s) from *Streptococcus pneumoniae* is from a serotype selected from the group consisting of: 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F and 33F.

30 29. The immunogenic composition of claim 28 comprising conjugates of a carrier protein and capsular polysaccharides from *Streptococcus pneumoniae* serotypes 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F and 23F.

30. The immunogenic composition of claims 25-29 further comprising an adjuvant.

34
32

31. The immunogenic composition of claims 25-29, wherein the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type B is not adsorbed onto an aluminium salt adjuvant.
- 5 32. The immunogenic composition of claim 31, wherein the capsular polysaccharides of *S. pneumoniae* are adsorbed onto an aluminium salt adjuvant.
33. The immunogenic composition of claim 31, wherein both the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type B and the capsular polysaccharides of *S.*
10 *pneumoniae* are not adsorbed onto an aluminium salt adjuvant.
34. The immunogenic composition of claims 25-33 wherein the carrier protein(s) used is selected from the group comprising: tetanus toxoid, diphtheria toxoid, CRM197, recombinant diphtheria toxin, OMPC from *N. meningitidis*, pneumolysin
15 from *S. pneumoniae* and protein D from *H. influenzae*.
35. The immunogenic composition of claims 25-34, wherein the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type B and the capsular polysaccharide from
20 *Streptococcus pneumoniae* are not conjugated to the same carrier.
36. The immunogenic composition of claim 35, wherein the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type B and the capsular polysaccharide from
Streptococcus pneumoniae are not all conjugated to CRM197.
- 25 37. The immunogenic composition of claim 34 or 35, wherein the carrier protein for the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type B is tetanus toxoid.
38. The immunogenic composition of claim 34, 35 or 37 wherein the carrier protein for all the capsular polysaccharide of *S. pneumoniae* is protein D.
30
39. The immunogenic composition of claims 25-38 formulated as a vaccine for *in vivo* administration to the host wherein the individual components of the composition are formulated such that the immunogenicity of individual components is not impaired by other individual components of the composition.

38
33

40. The immunogenic composition of claims 25-38 formulated as a vaccine for *in vivo* administration to the host, which confers an antibody titre superior to the criterion for seroprotection for each antigenic component for an acceptable percentage of human subjects.

41. The immunogenic composition of claims 25-40 for use in a medicament.

42. The use of the immunogenic composition of claims 25-40 in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of diseases caused by infection by *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*.

43. A method of immunising a human host against disease caused by *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, which method comprises administering to the host an immunoprotective dose of the immunogenic composition of claims 25-40.

44. A process for making the multi-valent immunogenic composition of claims 25-40 comprising the step of mixing together the individual components.

45. A kit comprising two multi-valent immunogenic compositions for conferring protection in a host against disease caused by *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, Hepatitis B virus, Polio virus and *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, wherein said kit comprises a first container comprising the immunogenic composition of claims 14-21, and a second container comprising the immunogenic composition of claims 25-40.

46. A method of immunising a human host against disease using the kit of claims 1-13 or 45, which method comprises administering an immunoprotective dose of the immunogenic composition of the first container to the host at a first site, administering an immunoprotective dose of the immunogenic composition of the second container to the host at a second site, and, where relevant, administering an immunoprotective dose of the immunogenic composition of the third container to the

36
39

host at a third site, wherein the first, second and third sites are drained by different lymph nodes.

5 47. The method of claim 46, wherein the first, second and, where relevant, third sites represent different limbs of the host.

48. The method of claim 46 or 47 wherein the administration of the immunogenic compositions of the first, second and, where relevant, third containers occurs on the same day.

10

49. The method of claim 46-48, wherein the host is subsequently vaccinated in the same way one or more further times, each time separated by 2-12 weeks.

15 50. The method of claim 49, wherein the host is subsequently vaccinated in the same way two further times, each time separated by approximately a period of 1-2 months.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

COMPOSICIÓN DE VACUNA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevas y favorables
 formulaciones de vacunas de combinación a base de DTP y
 equipos de vacuna de combinación administrados de manera
 concomitante. Asimismo, se proveen métodos de administración
 de estas vacunas y equipos.

10

15

20

25

30

COMPOSICIÓN DE VACUNA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones de vacunas de combinación. Las vacunas de combinación (las cuales brindan protección contra múltiples agentes patógenos) son muy deseables a fin de reducir al mínimo el número de inmunizaciones requeridas para conferir protección contra múltiples agentes patógenos, reducir los costos de administración e incrementar las tasas de aceptación y cobertura. El fenómeno bien documentado de competición (o interferencia) antigénica complica el desarrollo de vacunas de múltiples componentes. La interferencia antigénica se refiere a la observación de que administrar múltiples antígenos, con frecuencia da por resultado una respuesta disminuida a ciertos antígenos con relación a la respuesta inmune observada cuando tales antígenos se administran de manera individual.

Antecedentes de la Invención

Se conocen vacunas de combinación que pueden prevenir *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae* y, de manera opcional, el virus de la hepatitis B y/o *Haemophilus influenzae* tipo b (ver, por ejemplo, los documentos WO 93/24148 y WO 97/00697).

La presente invención se refiere a la fabricación de las vacunas multivalentes más ambiciosas hasta la fecha, la administración de las cuales puede prevenir o tratar infección por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B y *N. meningitidis*, y de preferencia también *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, virus de la hepatitis A y/o virus de la polio, en

donde los componentes de la vacuna no interfieren de manera significativa con el rendimiento inmunológico de ninguno de los componentes de la vacuna.

5 Sumario de la Invención

Por consiguiente, en un aspecto de la invención, se provee una composición inmunogénica multivalente para conferir protección en un huésped contra la enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *N. meningitidis* que comprende:

- (a) ya sea *Bordetella pertussis* de célula completa muerta (Pw), o dos o más componentes de *pertussis* acelulares (Pa) [de preferencia los últimos],
- 15 (b) toxoide tetánico (TT o T),
- (c) toxoide diftérico (DT o D),
- (d) antígeno de superficie de la hepatitis B (HepB o HB),
- (e) virus de la polio inactivado (IPV), y
- (f) cualquiera de o tanto conjugados de una proteína
- 20 portadora como un polisacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y
- (g) de manera opcional, un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B
- 25 (Hib).

La composición inmunogénica anterior puede comprender además uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis componentes seleccionados de la siguiente lista: polisacárido de *N. meningitidis* tipo A [MenA] (de preferencia conjugado),

30 polisacárido de *N. meningitidis* tipo W [MenW] (de preferencia

conjugado), el polisacárido Vi de *Salmonella typhi*, vesículas de membrana externa de *N. meningitidis* (de preferencia serotipo B), una o más proteínas de membrana externa (expuesta a la superficie) de *N. meningitidis* (de preferencia serotipo B), y virus de la hepatitis A atenuado, muerto (HepA - de preferencia el producto conocido como 'Havrix™' [SmithKline Beecham Biologicals] sin problemas de interferencia sustanciales para ninguno de los antígenos de la composición.

En un segundo aspecto de la invención, se proveen varios equipos favorables que comprenden dos o tres composiciones inmunogénicas multivalentes, dichos equipos son capaces de conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, y de manera opcional, también *N. meningitidis* y *Haemophilus influenzae*.

En una primera modalidad del segundo aspecto de la invención, se provee un equipo que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, y de manera opcional, también *N. meningitidis* y *Haemophilus influenzae*.

El equipo comprende un primer contenedor que comprende:

(a) ya sea *Bordetella pertussis* de célula completa muerta (Pw), o dos o más componentes de pertussis acelulares (Pa) [de preferencia los últimos],

(b) toxoide tetánico (TT o T),

(c) toxoide diftérico (DT o D),

(d) antígeno de superficie de la hepatitis B (HepB o HB),

y

(e) virus de la polio inactivado (IPV),

y un segundo contenedor que comprende:

- 5 (2a) uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* [donde el polisacárido capsular es de preferencia de un serotipo neumocócico seleccionado del grupo consiste de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 10 19F, 20, 22F, 23F y 33F].

En otras modalidades favorables del equipo anterior de la invención, el primer contenedor comprende de manera adicional:

- (f) cualquiera de o tanto conjugados de una proteína portadora como un polisacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y (g) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib); o el segundo contenedor comprende de manera adicional: (2b) cualquiera de o tanto conjugados de una proteína portadora como un 15 polisacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y (2c) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib); o el primer contenedor comprende de manera adicional: (f) cualquiera de o tanto 20 conjugados de una proteína portadora como un polisacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y el segundo contenedor comprende de manera adicional (2b) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib); o el primer contenedor comprende de 25 30

manera adicional (f) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib), y el segundo contenedor comprende de manera adicional: (2b) cualquiera de o tanto conjugados de una proteína portadora como un

5 polisacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo de *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC).

En una segunda modalidad del segundo aspecto de la invención, se provee un equipo que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir

10 protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio, *N. meningitidis* y *Haemophilus influenzae*.

El equipo comprende un primer contenedor que comprende:

15 (a) ya sea *Bordetella pertussis* de célula completa muerta (Pw), o dos o más componentes de pertussis acelulares (Pa) [de preferencia los últimos],

(b) toxoide tetánico (TT o T),

(c) toxoide diftérico (DT o D),

20 (d) antígeno de superficie de la hepatitis B (HepB o HB),

y

(e) virus de la polio inactivado (IPV),

y un segundo contenedor que comprende:

(2a) cualquiera de o tanto conjugados de una proteína

25 portadora como un polisacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y

(2b) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

30 En una tercera modalidad del segundo aspecto de la

invención, se provee un equipo que comprende tres composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium*
5 *diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

El equipo comprende un primer contenedor que comprende:

10 (a) ya sea *Bordetella pertussis* de célula completa muerta (Pw), o dos o más componentes de pertussis acelulares (Pa) [de preferencia los últimos],

(b) toxoide tetánico (TT o T),

(c) toxoide diftérico (DT o D),

15 (d) antígeno de superficie de la hepatitis B (HepB o HB),

y

(e) virus de la polio inactivado (IPV),

y un segundo contenedor que comprende:

(2a) uno o más conjugados de una proteína portadora y un
20 polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* [donde el polisacárido capsular es de preferencia de un serotipo neumocócico seleccionado del grupo que consiste de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F],

25 y un tercer contenedor que comprende:

(3a) cualquiera de o tanto conjugados de una proteína portadora como un polisacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y

30 (3b) un conjugado de una proteína portadora y el

polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

Cualquiera de los contenedores anteriores de los equipos anteriores de la invención pueden comprender además uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete componentes seleccionados de la siguiente lista: polisacárido de *N. meningitidis* tipo A [MenA] (de preferencia conjugado), polisacárido de *N. meningitidis* tipo W [MenW] (de preferencia conjugado), el polisacárido Vi de *Salmonella typhi*, vesículas de membrana externa de *N. meningitidis* (de preferencia serotipo B), una o más proteínas de membrana externa (expuesta a la superficie) de *N. meningitidis* (de preferencia serotipo B), HepA (como se describe anteriormente), y una o más proteínas de *S. pneumoniae* (de preferencia expuestas a la superficie) sin problemas de interferencias sustanciales para ninguno de los antígenos de la composición.

Los contenedores del equipo se pueden empacar por separado o, de preferencia, se pueden empacar juntos. De preferencia, el equipo se provee con una lista de instrucciones para administración de las vacunas en los dos o más contenedores.

Donde un contenedor en un equipo contiene un cierto conjugado de polisacárido, se prefiere que el mismo conjugado no esté presente en los otros contenedores del equipo.

Los inventores han encontrado de manera sorprendente que un equipo provisto en las maneras anteriores presenta de manera favorable los diversos antígenos al sistema inmunológico de un huésped en una manera óptima. El equipo proporciona al médico un método óptimo para inmunizar un huésped con una o más de las siguientes ventajas (de preferencia 2 ó 3, y con preferencia superlativa todas): eficacia protectora para todos los

antígenos, reactogenicidad mínima, mínima interferencia de supresión de portador, mínima interferencia de adyuvante/antígeno, o mínima interferencia de antígeno/antígeno. En tal manera, estas metas se pueden lograr
5 con el mínimo número (dos) de administraciones, que de preferencia ocurren en la misma visita al médico.

Aunque en una modalidad preferida las vacunas del primer y segundo (y tercer, donde aplique) contenedores se administran de manera concomitante en diferentes sitios (como se describe
10 más adelante), en una modalidad alternativa los inventores prevén que el contenido del primer y segundo contenedores se pueden mezclar (de preferencia de manera extemporánea) antes de la administración como una sola vacuna.

Descripción Detallada de la Invención

Los antígenos de la invención

Los métodos para preparar toxoide tetánico (TT) son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, TT se produce de preferencia mediante purificación de la toxina a partir de un cultivo de *Clostridium tetani* seguida de destoxificación química,
20 pero se hace de manera alternativa mediante purificación de un análogo recombinante o genéticamente destoxificado de la toxina (por ejemplo, como se describe en EP 209281). 'Toxoide tetánico' incluye también fragmentos inmunogénicos de la proteína de longitud completa (por ejemplo, Fragmento C – ver
25 EP 478602).

Los métodos para preparar toxoide diftérico (DT) también son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, DT se produce de preferencia mediante purificación de la toxina de un cultivo de *Corynebacterium diphtheriae* seguida de destoxificación química,
30 pero se hace de manera alternativa mediante purificación de un

AA
Q3

análogo recombinante o genéticamente destoxificado de la toxina (por ejemplo, CRM197, u otros mutantes como se describe en US 4,709,017, US 5,843,711, US 5,601,827, y US 5,917,017).

Los componentes de pertussis acelulares (Pa) son bien conocidos en la técnica. Ejemplos incluyen toxoide de pertussis (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN) y aglutinógenos 2 y 3. Estos antígenos están parcial o altamente purificados. De preferencia, se usan 2 o más componentes de pertussis acelulares en la vacuna. Con mayor preferencia, 2, 3, 4 o todos los 5 de los componentes de pertussis acelulares de ejemplo anteriores se incorporan en la vacuna. Con preferencia superlativa se incluyen PT, FHA y PRN. PT se puede producir mediante una variedad de maneras, por ejemplo, mediante purificación de la toxina de un cultivo de *B. pertussis* seguida de destoxificación química, o de manera alternativa, mediante purificación de un análogo genéticamente destoxificado de PT (por ejemplo, como se describe en US 5,085,862).

Métodos para preparar *Bordetella pertussis* de célula completa, muerta (Pw) adecuada para esta invención se describen en WO 93/24148, así como métodos de formulación adecuados para producir vacunas DT-TT-Pw-HepB y DT-TT-Pa-HepB.

El virus de la polio inactivado (IPV) de preferencia comprende tipos 1, 2 y 3 como es estándar en la técnica de las vacunas. Con preferencia superlativa es la vacuna de la polio de Salk.

Típicamente, la vacuna de *Streptococcus pneumoniae* de la presente invención comprenderá antígenos de polisacárido (de preferencia conjugados) en donde los polisacáridos se derivan de por lo menos cuatro serotipos de neumococo elegidos del

grupo que consiste de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F. De preferencia, los cuatro serotipos incluyen 6B, 14, 19F y 23F. Con mayor preferencia, por lo menos 7 serotipos se incluyen en la

5 composición, por ejemplo, aquellos derivados de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Con mayor preferencia, más de 7 serotipos se incluyen en la composición, por ejemplo, por lo menos 11 serotipos. Por ejemplo, la composición en una modalidad incluye 11 polisacáridos capsulares derivados de

10 serotipos 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F (de preferencia conjugados). En una modalidad preferida de la invención, se incluyen por lo menos 13 antígenos de polisacárido (de preferencia conjugados), aunque la invención contempla también otros antígenos de polisacárido, por ejemplo 23 valente

15 (tales como serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F).

Para vacunación de personas mayores (por ejemplo, para la prevención de la neumonía), resulta favorable incluir serotipos 8 y 12F (y con preferencia superlativa también 15 y 22) a la

20 composición antigénica 11 valente descrita anteriormente para formar una vacuna 13/15 valente, en donde para lactantes o niños pequeños (donde la otitis media es de mayor interés) los serotipos 6A y 19A se incluyen de manera favorable para formar una vacuna 13 valente.

25 Conjugados

Los conjugados de polisacárido capsulares bacterianos pueden comprender cualquier péptido, polipéptido o proteína portadores que comprenden por lo menos un epítope T-cooperador. De preferencia, la proteína(s) portadora(s) usada(s)

30 se selecciona(n) del grupo que comprende: toxoide tetánico,

49
47

toxóide diftérico, CRM197, toxina de difteria recombinante (como se describe en cualquiera de US 4,709,017, WO 93/25210, WO 95/33481 o WO 00/48638), neumolisina (de preferencia químicamente destoxificada, o un mutante destoxificado) de *S. pneumoniae*, OMPC de *N. meningitidis* y proteína D de *H. influenzae* (EP 594610). Debido al efecto conocido de la supresión de portador, es favorable si en cada una de las composiciones de la invención los antígenos de polisacárido contenidos en las mismas ('n' antígenos) se conjugan con más de un portador. Por consiguiente, (n-1) de los polisacáridos se podrían llevar (por separado) en un tipo de portador, y 1 en un portador diferente, o (n-2) en uno y 2 en dos portadores diferentes, etc. Por ejemplo, en una vacuna que contiene 4 conjugados de polisacárido bacteriales, 1, 2, o todos los cuatro se podrían conjugar con portadores diferentes). Sin embargo, la proteína D se usa de manera favorable como un portador en las composiciones de la invención como se puede usar para diversos (2, 3, 4 o más) polisacáridos en una composición sin un efecto de supresión de portador marcado. Con preferencia superlativa, Hib está presente como un conjugado -TT, los polisacáridos neumocócicos son proteína D, conjugados DT o CRM197, y MenA, MenC, MenY y MenW son cualquiera de los conjugados TT o PD. Asimismo, la proteína D es un portador útil ya que provee otro antígeno que puede brindar protección contra *H. influenzae*.

El polisacárido se puede enlazar a la proteína portadora mediante cualquier método conocido (por ejemplo, por Likhite, patente de EE.UU. 4,372,945 y por Armor *et al.*, patente de EE.UU. 4,474,757). De preferencia, la conjugación de CDAP se lleva a cabo (WO 95/08348).

En CDAP, el reactivo de cianilación tetrafluoroborato de 1-ciano-dimetilaminopiridinio (CDAP) se usa de preferencia para la síntesis de conjugados de polisacárido-proteína. La reacción de cianilación se puede llevar a cabo bajo condiciones relativamente leves, lo cual evita hidrólisis de los polisacáridos sensibles a medio alcalino. Esta síntesis permite el acoplamiento directo a una proteína portadora.

Propiedades de las composiciones inmunogénicas de la invención

10 Las composiciones inmunogénicas de la invención se formulan de preferencia como una vacuna para administración *in vivo* al huésped de manera tal que los componentes individuales de la composición se formulan de manera tal que la inmunogenicidad de los componentes individuales no sea dañada de manera sustancial por otros componentes individuales de la composición. Por no dañado sustancialmente, se entiende que al momento de la inmunización, se obtiene un título de anticuerpo (por ejemplo, IgG) contra cada componente que es más del 60%, de preferencia más del 70%, con mayor preferencia más del 80%, aún con mayor preferencia más del 90%, y con preferencia superlativa más del 95-100% del título obtenido cuando el antígeno es administrado en aislamiento.

De manera interesante, con las combinaciones del equipo antes descritas es posible, al momento de la inmunización, 25 obtener títulos de anticuerpo contra polisacárido capsular Hib o algunos polisacáridos neumocócicos acercándose a, o superiores al 100% del título obtenido cuando el antígeno es administrado en aislamiento.

SA
19

Formulaciones de vacuna

Las composiciones inmunogénicas de la invención se formulan de preferencia como una vacuna para administración *in vivo* al huésped, de manera tal que confieran un título de anticuerpo superior al criterio para seroprotección para cada componente antigénico para un porcentaje aceptable de sujetos humanos. Esta es una prueba importante en la evaluación de la eficacia de una vacuna en toda la población. Los antígenos con un título de anticuerpo asociado por arriba del cual se considera que un huésped es seroconvertido contra el antígeno, son bien conocidos, y tales títulos son publicados por organizaciones tales como la OMS. De preferencia, más del 80% de una muestra estadísticamente significativa de sujetos es seroconvertido, con mayor preferencia más del 90%, aún con mayor preferencia más del 93% y con preferencia superlativa 96-100%.

Las composiciones inmunogénicas de la invención de preferencia son adyuvadas. Adyuvantes adecuados incluyen una sal de aluminio tal como gel de hidróxido de aluminio (alumbre) o fosfato de aluminio, pero también puede ser una sal de calcio, hierro o zinc, o puede ser una suspensión insoluble de tirosina acilada, o azúcares acilados, polisacáridos catiónica o aniónicamente derivados, o polifosfacenas.

Asimismo, el adyuvante se puede seleccionar para ser un inductor preferencial de un tipo TH1 de respuesta para ayudar a la rama mediada por células de la respuesta inmune.

Niveles altos de citocinas tipo Th1 tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunes mediadas por células a un antígeno dado, mientras que niveles altos de citocinas tipo Th2 tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunes humorales al antígeno.

S2
50

Sistemas adyuvantes adecuados que promueven una respuesta predominantemente Th1 incluyen, lípido A monofosforilo o un derivado del mismo, particularmente lípido A monofosforilo 3-de-O-acilado, y una combinación de lípido A monofosforilo, de preferencia lípido A monofosforilo 3-de-O-acilado (3D-MPL) junto con una sal de aluminio. Un sistema mejorado implica la combinación de un lípido A monofosforilo y un derivado de saponina, particularmente la combinación de QS21 y 3D-MPL como se describe en WO 94/00153, o una composición menos reactogénica donde QS21 se extingue con colesterol como se describe en WO 96/33739. Una formulación adyuvante particularmente potente que implica QS21, 3D-MPL y tocoferol en una emulsión de aceite en agua, se describe en WO 95/17210. La vacuna puede comprender adicionalmente una saponina, con mayor preferencia QS21. La formulación puede comprender también una emulsión de aceite en agua y tocoferol (WO 95/17210). CpG sin metilar que contiene oligonucleótidos (WO 96/02555 constituyen también inductores preferenciales de una respuesta TH1 y son adecuados para usar en la presente invención.

Las sales de aluminio son adyuvantes preferidos en las composiciones inmunogénicas anteriores. En particular, HepB se debe adsorber de preferencia en fosfato de aluminio antes de mezclar con los otros componentes. La pertactina de preferencia se adsorbe en hidróxido de aluminio antes de mezclar con los otros componentes. A fin de reducir al mínimo los niveles de adyuvante (particularmente sales de aluminio) en las composiciones de la invención, los conjugados de polisacárido pueden estar sin adyugar.

La presente invención provee también un método para producir una formulación de vacuna que comprende el paso de mezclar los componentes de la vacuna junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Una composición de DTPa particularmente preferida de la invención (para uso independiente o como el contenido del primer contenedor de uno de los equipos antes descritos) comprende: TT, DT, Pa (que de preferencia comprende PT, FHA y PRN - de preferencia PRN adsorbido en hidróxido de aluminio),
10 HepB (de preferencia adsorbido en fosfato de aluminio), IPV, MenC (de preferencia conjugado ya sea en proteína D, TT, DT o CRM197), y, de manera opcional, MenY (de preferencia conjugado ya sea en proteína D, TT, DT o CRM197). La composición puede comprender también de manera opcional Hib
15 (de preferencia conjugado en TT y/o no adsorbido en el adyuvante). De preferencia, la vacuna se puede suministrar en 2 viales, el primero contiene DTPa-IPV-HepB en una forma líquida, y un segundo que contiene MenC (y opcionalmente MenY y/o Hib) en una forma liofilizada, de preferencia en presencia de un
20 agente anti formación de tortas tal como sacarosa, lactosa o trehalosa. El contenido de los viales se puede mezclar en forma extemporánea en un solo contenedor antes de administrar a un huésped en una sola administración/inyección. Esta composición se puede usar también en un equipo antes descrito (el contenido
25 del primer contenedor).

Para el propósito de equipos que comprenden un contenedor que comprende Hib (de preferencia conjugado en TT y/o no adsorbido en el adyuvante) y/o cualquiera de o tanto MenC como MenY (de preferencia conjugado ya sea en proteína
30 D, TT, DT o CRM197 y/o no adsorbido en el adyuvante), esta

composición de preferencia se almacena en una forma liofilizada, de preferencia en presencia de un agente antifonnación de tortas tal como sacarosa, lactosa o trehalosa.

Para el propósito de composiciones de DTPa de la invención (para uso independiente o como el contenido del primer contenedor de uno de los equipos antes descritos) que comprenden un contenedor que comprende DTPa y Hib y/o cualquiera de o tanto MenC como MenY, donde los componentes Hib y/o Men son conjugados con TT, es preferible equilibrar el contenido de TT en la vacuna de manera tal que el contenido total de TT en un solo contenedor no sea más que un umbral crítico (tal como 40, 45, 50, 60, 70 u 80 µg TT) para reducir, reducir al mínimo o prevenir interferencia inmune de TT o supresión de portador de polisacáridos conjugados con TT. De preferencia, este umbral es 50 µg. Los inventores han encontrado que la relación de polisacárido: TT se puede reducir en los conjugados anteriores a 1:0.5-1.5 en peso (de preferencia 1: 0.6-1.2, con preferencia superlativa aproximadamente 1:1) para ser benéfica en este respecto. Por ejemplo, en una vacuna DTPa-HB-IPV-Hib(TT)-MenC(TT) la cantidad de T en DTPa se debe reducir de preferencia por debajo de una cantidad estándar típica (de preferencia aproximadamente uno a tres cuartos, con preferencia superlativa aproximadamente la mitad de la cantidad regular) a, por ejemplo, 10-30 µg TT, de preferencia 20-25 µg TT. Por ejemplo, si la cantidad de TT conjugado con Hib es aproximadamente 12 µg TT, y la cantidad conjugada con MenC es aproximadamente 5 µg TT, y la cantidad de TT sin conjuguar es 24 µg, entonces el TT total será aproximadamente 41 µg.

Una composición de Hib/polisacárido neumocócico particularmente preferida (para uso independiente o como el

contenido del segundo contenedor de uno de los equipos antes descritos) comprende: Hib (de preferencia conjugado en TT y/o no adsorbido en el adyuvante) y múltiples (por ejemplo, más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11) conjugados de polisacárido neumocócico (por ejemplo, aquellas combinaciones descritas en el párrafo en 'la vacuna de *Streptococcus pneumoniae* de la presente invención' anterior). Con preferencia superlativa se incluyen 11 polisacáridos (de serotipos 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F). De preferencia, los polisacáridos neumocócicos se conjugan en PD, DT, CRM197 o TT. En una modalidad preferida, el antígeno de polisacárido Hib no es adsorbido en el adyuvante, particularmente sales de aluminio. Aunque el (los) antígeno(s) se puede(n) adyugar (de preferencia fosfato de aluminio), tampoco deben ser adsorbidos en un adyuvante, particularmente sales de aluminio. En una modalidad particular, no hay sal adyuvante de aluminio presente en la composición. Se pueden incluir otros antígenos en las composiciones de la invención (por ejemplo, conjugado de polisacárido capsular de *N. meningitidis* tipo C [de preferencia conjugado ya sea en proteína D, TT, DT o CRM197 y/o no adsorbido en el adyuvante]); no obstante, en una modalidad alternativa, Hib y conjugados de polisacárido neumocócicos son los únicos antígenos presentes en la composición. En otra modalidad específica de las formulaciones anteriores, el Hib y polisacáridos neumocócicos no están conjugados con el mismo portador (particularmente donde el portador es CRM197).

La vacuna se puede suministrar en un contenedor (con el contenido en forma ya sea líquida o liofilizada), o en dos viales, donde el primero contiene Hib (de preferencia liofilizado), el segundo contiene los antígenos neumocócicos (de preferencia en

forma líquida). Las composiciones liofilizadas están de preferencia en presencia de un agente antifonnación de tortas, tal como sacarosa, lactosa o trehalosa. El contenido de los viales se puede mezclar de manera extemporánea en un solo
5 contenedor antes de administrar a un huésped en una sola administración/inyección. Con dicha formulación es posible, al momento de la inmunización, obtener títulos de anticuerpo contra polisacárido capsular de Hib acercándose a, o más a menudo superior al 100% del título obtenido cuando el antígeno es
10 administrado en aislamiento. En modalidades preferidas, no ocurre (de manera significativa) efecto dañino a los conjugados de polisacáridos neumocócicos (en términos de eficacia protectora) en la combinación en comparación con su administración en aislamiento. Esto se puede evaluar en
15 términos de medir concentraciones de media geométrica postprimarias (GMC) de anticuerpo antipolisacárido 1 mes después de la última dosis primaria (las dosis primarias siendo las administraciones de cebado - generalmente 3 - en el primer año de vida). La GMC (en µg/ml) para una vacuna de la
20 invención debe ser de preferencia más de 55% (con mayor preferencia más de 60, 70, 80 o 90%) de la GMC cuando los polisacáridos neumocócicos se administran sin el conjugado de Hib. Otra indicación de que no ha ocurrido efecto dañino es si el porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpos no
25 menores a 0.5 µg/ml difiere en no más de 10% (de preferencia menos de 9, 7, 5, 3 o 1%) al comparar administraciones postprimarias de 1 un mes de la vacuna de la invención contra la vacuna sin el conjugado de Hib.

Aunque lo anterior se refiere a Hib, 'polisacárido'
30 neumocócicos y meningocócicos, se prevé que la invención se

puede extender a Hib y 'polisacáridos dimensionados' neumocócicos y 'oligosacáridos' (polisacárido reducidos en tamaño para capacidad de manejo, que aún son capaces de inducir una respuesta inmune protectora en un huésped) que son bien conocidos en la técnica de vacunas (ver, por ejemplo, EP 497525). De manera favorable, MenY puede estar presente como un conjugado de oligosacárido con el oligosacárido 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, ó 0.9 veces el peso molecular del polisacárido nativo.

10 En otro aspecto de la presente invención, se provee una composición inmunogénica o vacuna como se describe en la presente para uso en un medicamento.

En otro aspecto de la invención, se provee un uso de las composiciones inmunogénicas de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades causadas por infección por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *N. meningitidis* (y, de manera opcional, *H. influenzae*). Además, se provee un uso de las composiciones inmunogénicas de la invención en la fabricación de un equipo de vacuna para el tratamiento o prevención de enfermedades causadas por infección por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *N. meningitidis*.

Adicionalmente, se provee también un método para inmunizar un huésped humano contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *N. meningitidis* (y opcionalmente, *H. influenzae*), el cual comprende

administrar al huésped una dosis Inmunoprotectora de la composición inmunogénica de la invención.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para inmunizar un huésped humano contra enfermedad causada por
5 *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus del hepatitis B y virus de la polio, y uno o más de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *N. meningitidis*, con los equipos de la invención antes descritos, el cual implica un programa de administración concomitante como
10 se define a continuación.

Programa de administración concomitante

Dicho programa comprende el paso de administrar a un huésped una dosis inmunoprotectora de una composición inmunogénica de un primer contenedor de un equipo (por
15 ejemplo, uno de los equipos de la invención) en un sitio diferente drenado por un ganglio linfático diferente del sitio en el cual la composición inmunogénica del segundo (o tercer) contenedor del equipo se administra. De preferencia, los diferentes sitios son extremidades diferentes. De preferencia, las vacunas se
20 administran en menos de 24 horas una de la otra, con mayor preferencia, dentro del mismo día, y, con preferencia superlativa, en la misma visita del huésped al médico. De preferencia, el huésped es posteriormente cebado con ambas (o todas las) vacunas en la misma manera una o más (de preferencia 2) veces
25 adicionales, cada vez separada por 2-12 semanas (de preferencia, aproximadamente 1 mes). Con frecuencia, una tercera administración de cebado se puede dar entre 2 semanas y 7 meses después de la segunda administración. Por ejemplo, la vacuna se puede administrar como se menciona anteriormente
30 de acuerdo con un programa de administración normal para

vacunas DTP (tal como un sistema de tres visitas, cada visita separada por 1 mes, por ejemplo, un programa de 3, 4 y 5 meses de edad; o un programa de 3, 5 y 11 meses de edad; o un programa de 3, 5 y 12 meses de edad). Dicho programa de administración permite la optimización de la respuesta inmune contra los antígenos en ambos (o todos los) contenedores del equipo.

Una administración de refuerzo de las vacunas se puede dar en la misma manera en cualquier momento desde el segundo año de vida a la edad adulta. Aunque el cebado se hace de preferencia por la vía intramuscular, el refuerzo se puede llevar a cabo de manera favorable por vía mucosa, opcionalmente en presencia de un adyuvante mucoso (de preferencia laureth 9 o Toxina Lábil al Calor [LT] de *E. coli* y mutantes o fragmentos del mismo), (por ejemplo, la administración intranasal de las vacunas es fácil de realizar y puede funcionar extremadamente bien, en especial donde el huésped es cebado por vía parenteral), y el sitio de administración de las vacunas no necesita drenar a diferentes ganglios linfáticos.

Se prevé también el uso de las composiciones inmunogénicas de la invención dentro de contenedores en un método para fabricar un equipo de vacuna de la invención para administración concomitante.

Equipos que comprenden TT en dos o más contenedores

Otro aspecto de la invención se refiere a equipos de vacuna para administración concomitante (como se describe anteriormente) donde el contenido de TT de dos o más contenedores se equilibra para reducir, reducir al máximo o prevenir de manera favorable interferencia inmune TT o supresión de portador de polisacáridos conjugados con TT. TT es

un portador extremadamente bueno; sin embargo, se sabe que tiene limitaciones si se usa excesivamente en una composición de vacuna, particularmente si TT libre está presente también. Si se usa de manera excesiva, todos los antígenos conjugados con

5 TT presentan títulos de anticuerpo reducidos. Por consiguiente, hay un problema distinto en la técnica de cómo usar TT en muchas áreas diferentes (por ejemplo, como antígeno libre y como portador para muchos antígenos de polisacáridos) dentro de una gran vacuna de combinación sin las desventajas

10 anteriores. Los inventores de la presente han encontrado un método óptimo para solucionar este problema; que al usar un programa de administración concomitante de equipo (como se define anteriormente, una vacuna en un primer contenedor que comprende TT en una cantidad no más de un umbral crítico

15 donde ocurre interferencia inmune o supresión de portador, se puede administrar con una vacuna en un segundo (y opcionalmente tercer) contenedor que comprende TT en una cantidad no más de un umbral crítico donde ocurre interferencia inmune o supresión de portador de manera tal que la cantidad

20 total de TT administrada de manera concomitante sea superior a este umbral crítico, y la interferencia inmune (o supresión de portador) se reduzca al mínimo (es decir, menos de lo que si los componentes se hubieran administrado en una inyección) y de preferencia no ocurra. El umbral crítico puede ser 40, 45, 50, 60,

25 70 u 80 μg TT, y de preferencia es aproximadamente 50 μg TT. Por lo tanto, el TT total máximo que se puede administrar es aproximadamente hasta una cantidad derivada del número de contenedores del equipo (dos o tres) multiplicada por el umbral crítico.

Por ende, la presente invención provee un equipo que comprende dos (o tres) contenedores que comprenden dos (o tres) composiciones inmunogénicas para administración concomitante, cada una comprende TT en forma libre y/o conjugada, en donde la cantidad de TT en cada contenedor es no más de un umbral crítico para prevenir o reducir al mínimo los efectos de interferencia inmune de TT (o supresión de portador), pero el TT total en todos los contenedores es más de dicho umbral crítico.

De preferencia, al menos uno de los contenedores debe incluir TT libre (sin conjugar), con preferencia superlativa en el contexto de una vacuna multivalente DTPa o DTPw. Aunque la cantidad de TT libre puede estar presente a aproximadamente niveles normales de aproximadamente 42 µg, otra ventaja de la invención permite que cantidades más bajas estén presentes (10-30 o 10-20 µg, por ejemplo 10, 15, 20, 25 ó 30 µg) pero aún se pueden producir títulos de anticuerpo anti TT óptimos con efectos de interferencia inmune o supresión de portador mínimos (o sin éstos).

De preferencia, por lo menos uno (pero posiblemente 2 ó 3) de los contenedores deben incluir al menos (pero posiblemente 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más) polisacárido conjugado con TT. Donde TT libre está presente en un contenedor, se prefiere que por lo menos un polisacárido conjugado con TT esté en uno de los otros contenedores del equipo. El polisacárido puede ser cualquiera descrito en esta solicitud, de preferencia uno o más polisacáridos neumocócicos (como se describe anteriormente) o MenC, MenY o Hib.

De preferencia, el equipo es cualquiera de los equipos de la invención como se describe con anterioridad.

De preferencia uno, dos, tres o todos los conjugados de polisacárido-TT presentes en el equipo son tales que la relación de polisacárido: TT se reduce (en comparación con conjugados estándar) a 1: 0.5-1.5 en peso (de preferencia 1: 0.6-1.2, con preferencia superlativa aproximadamente 1:1) de manera que los
5 conjugados sean aún inmunológicamente funcionales, pero los efectos de interferencia inmune TT o supresión de portador se facilitan al ser reducidos al mínimo o prevenidos.

Además, se provee un método para inmunizar un huésped
10 humano con el uso del equipo anterior, el cual comprende administrar una dosis inmunoprotectora de la composición inmunogénica del primer contenedor al huésped en un primer sitio, administrar una dosis inmunoprotectora de la composición inmunogénica del segundo contenedor al huésped en un segundo
15 sitio (y, de manera opcional, administrar una dosis inmunoprotectora de la composición inmunogénica del tercer contenedor al huésped en un tercer sitio), en donde el primer y segundo (y tercer) sitios son drenados por diferentes ganglios linfáticos.

20 La administración concomitante se debe llevar a cabo como se describe con anterioridad. De preferencia, el primer y segundo (y tercer) sitios representan diferentes extremidades del huésped. De preferencia, la administración de las composiciones inmunogénicas del primer y segundo (y tercer) contenedores
25 ocurre en el mismo día. De preferencia, el huésped es posteriormente vacunado en la misma manera una o más veces a adicionales, cada vez separada por 2-12 semanas, con mayor preferencia dos veces adicionales, cada una separada por aproximadamente un periodo de 1-2 meses.

**Equipos que comprenden DT o CRM197 en dos o más
contenedores**

Otro aspecto de la invención se refiere a equipos de vacuna para administración concomitante (como se define antes) donde el contenido de DT (incluyendo DT y cualesquier mutantes inmunológicamente idénticos tales como CRM197) de dos o más contenedores, se equilibran de manera favorable para mejorar títulos de anticuerpo de polisacárido conjugado con DT (o CRM197) mientras que se reduce la reactogenicidad (es decir, reactogenicidad más baja que si los componentes de los contenedores fueran administrados en una sola inyección). DT y CRM197 son portadores extremadamente buenos; sin embargo, se sabe que DT contribuye considerablemente a la reactogenicidad de vacunas que lo contienen. Los inventores de la presente han encontrado que usando un programa de administración concomitante de equipo (como se define antes), una vacuna en un primer contenedor que comprende DT (y/o CRM197) está presente de manera favorable en una cantidad alta (40-150 µg, de preferencia 60-120 µg, con mayor preferencia 70-100 µg, con preferencia superlativa aproximadamente 95 µg) donde una vacuna en un segundo (y, opcionalmente, tercer) contenedor que comprende un polisacárido conjugado con DT o CRM197 se administra de manera concomitante.

Las ventajas de esta invención son que: a) aunque el contenido de DT es alto en el primer contenedor, no es lo suficientemente alto para inducir efectos de interferencia inmune de DT o supresión de portador, b) el conjugado de polisacárido con DT o CRM-197 es separado del primer contenedor de manera que la reactogenicidad de la vacuna del primer contenedor no se incrementa, aún c) el título de anticuerpo

contra el polisacárido conjugado con DT o CRM197 no se reduce y se puede aumentar (títulos mayores en comparación con aquéllos donde el conjugado es administra por separado, o en comparación con aquéllos donde cantidades más bajas de DT
5 están presentes en el primer contenedor).

Por consiguiente, la presente invención provee un equipo que comprende dos (o tres) contenedores que comprenden dos (o tres) composiciones inmunogénicas para administración concomitante (como se define anteriormente), en donde el primer
10 contenedor comprende un contenido de DT (DT más CRM197); de preferencia libre o sin conjugar) que está presente en una cantidad alta (como se define antes) y el segundo (y tercer) contenedores comprenden uno o más polisacáridos conjugados con DT y/o CRM197.

15 De preferencia, el primer contenedor debe incluir DT libre (sin conjugar), con preferencia superlativa en el contexto de una vacuna multivalente DTPa o DTPw.

El (los) polisacárido(s) conjugado(s) con DT/CRM197 puede(n) ser cualquiera (cualquiera) descrito(s) en esta
20 solicitud; de preferencia uno o más de la siguiente lista: polisacáridos neumocóclicos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F o 33F, MenC, MenY o Hib. De preferencia, de acuerdo con esta invención, la respuesta inmune (títulos de anticuerpo) contra uno
25 o más de estos polisacáridos se mantiene en comparación con administrar el conjugado por sí mismo, y con preferencia superlativa se mejora.

De preferencia, el equipo es cualquiera de los equipos de la invención como se describe anteriormente.

De preferencia, uno, dos, tres o todos los conjugados de polisacárido-DT (o CRM197) presentes en el equipo son tales que la relación de polisacárido: DT/CRM197 se reduce (en comparación con conjugados estándar) a 1: 0.5-1.5 en peso (de preferencia 1: 0.6-1.2, con preferencia superlativa aproximadamente 1:1).

Además, se provee un método para inmunizar un huésped humano usando el equipo anterior, el método comprende administrar una dosis inmunoprotectora de la composición inmunogénica del primer contenedor al huésped en un primer sitio, administrar una dosis inmunoprotectora de la composición inmunogénica del segundo contenedor al huésped en un segundo sitio (y, de manera opcional, administrar una dosis inmunoprotectora de la composición inmunogénica del tercer contenedor al huésped en un tercer sitio), en donde el primer y segundo (y tercer) sitios son drenados por diferentes ganglios linfáticos.

La administración concomitante se debe llevar a cabo como se describe anteriormente. De preferencia, el primer y segundo (y tercer) sitios representan diferentes extremidades del huésped. De preferencia, la administración de las composiciones inmunogénicas del primer y segundo (y tercer) contenedores ocurre en el mismo día. De preferencia, el huésped es posteriormente vacunado en la misma manera una o más veces adicionales, cada vez separada por 2-12 semanas, con mayor preferencia dos veces adicionales, cada una separada por aproximadamente un periodo de 1-2 meses.

Las preparaciones de vacuna de la presente invención se pueden usar para proteger o tratar a un mamífero susceptible de infección, mediante administración de dicho vacuna por la vía

66

66

sistémica o mucosa. Estas administraciones pueden incluir inyección por vía intramuscular, intraperitoneal, intradérmica o subcutánea; o vía administración mucosa a los tractos oral/alimentario, respiratorio (por ejemplo, intranasal) y
5 genitourinario.

La cantidad de antígeno en cada dosis de vacuna se selecciona como una cantidad que induce una respuesta inmunoprotectora sin efectos laterales adversos significativos en vacunas típicas. Dicha cantidad variará dependiendo de qué
10 inmunógeno específico se emplea y cómo se presenta. Generalmente, se espera que cada dosis comprenda 0.1-100 µg de polisacárido, de preferencia 0.1-50 µg, de preferencia 0.1-10 µg, de los cuales el rango con preferencia superlativa es 1 a 5 µg.

15 El contenido de antígenos de proteína de la vacuna será típicamente en el rango 1-100 µg, de preferencia 5-50 µg, más típicamente en el rango 5-25 µg.

Después de una vacuna inicial, los sujetos pueden recibir una o varias inmunizaciones de refuerzo con una separación
20 adecuada.

La preparación de vacunas se describe en general en Vaccine Design ("The subunit and adjuvant approach" (eds Powell M.F. & Newman M.J.) (1995) Plenum Press New York). La encapsulación dentro de liposomas es descrita por Fullerton,
25 patente de EE.UU. 4,235,877.

EJEMPLOS

Se proporcionan ejemplos solamente para propósitos de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de una vacuna DT-TT-Pa-IPV-HepB

30

(DTPaIPVHepB)

Ésta se hizo como se describe en WO 93/24148. La vacuna está disponible comercialmente bajo el nombre Infanrix-PeNTa™ (SmithKline Beecham Biologicals).

Ejemplo 2: Preparación de una vacuna MenC o MenC-MenY

5 MenC: polisacárido capsular de *N. meningitidis* tipo C conjugado ya sea en proteína D o TT (usando la técnica CDAP) presente en una cantidad de 5 µg de polisacárido en el conjugado por 0.5 mL de dosis de humano. El pH se ajustó a 6.1, y se liofilizó en presencia de sacarosa.

10 MenCMenY: polisacárido capsular de *N. meningitidis* tipo C conjugado ya sea en proteína D o TT (usando la técnica CDAP) y polisacárido capsular de *N. meningitidis* tipo Y conjugado ya sea en proteína D o TT, se mezclaron juntos en una cantidad de 5 µg de polisacárido en cada conjugado por 0.5 mL de dosis de
15 humano. El pH se ajustó a 6.1, y se liofilizó en presencia de sacarosa.

Ejemplo 3: Preparación de una vacuna DT-TT-Pa-IPV-HepB-MenC-MenY (DTPaIPVHepB/MenCMenY) o una vacuna DT-TT-Pa-IPV-HepB-MenC (DTPaIPVHepB/MenC)

20 Las vacunas de los ejemplos 1 y 2 se mezclaron en forma extemporánea (en el mismo día) antes de usar.

Ejemplo 4: Preparación de una de vacuna Hib - conjugado neumocócico 11 valente (Hib/Strep11V)

25 Polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo b conjugado en TT (10 µg de polisacárido en el conjugado por dosis) que había sido liofilizado a un pH de 6.1 en presencia de lactosa [Hiberix™ (SmithKline Beecham Biologicals)] se disolvió en forma extemporánea (en el mismo día de uso) en una solución líquida
30 de polisacárido capsular neumocócico once valente (serotipos 1,

68
66

3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) conjugado en PD (1 µg de polisacárido en cada conjugado por dosis). La vacuna neumocócica había sido anteriormente adsorbida en 0.5 mg Al³⁺ (como AlPO₄).

5 **Ejemplo 5: Pruebas clínicas**

Estudios sobre la vacuna del ejemplo 4

La vacuna del ejemplo 4 y una vacuna de control se administraron en un programa de tres dosis (3, 4, 5 meses de edad) a lactantes alemanes.

10 Los resultados de respuesta inmune (medidos 1 mes después de la última administración primaria) fueron como sigue.

Anticuerpos IgG antineumocócicos: GMC (µg/ml) (Por Elisa)

15

Anti-cuerpo PS	Tiempo	Grupo A			Grupo D		
		N	S+[%]	GMC	N	S+[%]	GMC
Anti-1	PIII	30	100	1.23	33	100	0.99
Anti-3	PIII	30	100	2.04	33	97.0	1.20
Anti-4	PIII	30	100	0.98	33	100	1.03
Anti-5	PIII	30	100	1.33	33	100	1.34
Anti-6B	PIII	30	100	0.54	33	100	0.62
Anti-7F	PIII	30	100	1.60	33	100	1.33
Anti-9V	PIII	30	100	1.61	33	100	1.21
Anti-14	PIII	30	100	2.27	33	100	2.32
Anti-18C	PIII	30	100	1.06	33	100	1.04
Anti-19F	PIII	30	100	2.05	33	100	1.92
Anti-23F	PIII	30	96.7	0.75	33	100	0.76

20

25 Grupo A = 11Pn-PD+Infanrix-HeXa™ (Infanrix-Penta más conjugado de Hib agregado – DTPa-HB-IPV-Hib)

Grupo D = 11Pn-PD/Hib + Infanrix-PeNTA™ (DTPa-HB-IPV)

+ indica administración concomitante (en diferentes extremidades) más que administración combinada.

30 Porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpos no menores a 0.5 µg/ml

69
67

grupo	PS1	3	4	5	6B	7F	7V	14	18C	19F	23F
D	84.8	87.9	87.9	90.9	51.5	90.9	93.9	97.0	81.8	97.0	72.7
A	86.7	96.7	76.7	90.0	50.0	93.3	90.0	90.0	80.0	96.7	66.7

Anticuerpos anti PRP: GMC (µg/ml) (por Elisa)

5

		Grupo D (N=34)		
		n	≥1 µg/ml [%]	GMC [µg/ml]
Anti-PRP	PIII	33	100	10.75

10 El 100% de los sujetos tuvo concentraciones de anticuerpo anti PRP (polisacárido Hib) no menores a 1.0 µg/ml.

Hiberix (conjugado de Hib-TT sin adsorber) tiene una GMC después de un programa de administración similar de aproximadamente 6 µg/ml.

15 La respuesta inmune, en términos de anticuerpos de ELISA, de lactantes que recibieron la vacuna 11Pn-PD/Hib fue similar a aquella observada para aquéllos que recibieron la vacuna 11Pn-PD para todos los serotipos, con excepción de los serotipos 1, 3 y 9V para los cuales se observó una tendencia
20 concentraciones de media geométrica más bajas para la vacuna 11Pn-PD/Hib. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas como lo muestra la traslapación de 95% de intervalos de confianza.

La vacuna 11Pn-PD/Hib indujo anticuerpos funcionales
25 (opsonofagocíticos) a todos los 11 serotipos.

Combinar la vacuna Hib con la vacuna de conjugado neumocócico no interfirió de manera significativa con la respuesta inmune neumocócica y, de manera sorprendente, mejoró la respuesta anti PRP en comparación tanto con la
30 vacuna registrada Infanrix-HeXa como con la vacuna registrada

Hiberix.

Estudios sobre las vacunas del ejemplo 3, o la administración concomitante de las vacunas de los ejemplos 3 y

5 4

Estudio 1:

Se pueden evaluar la seguridad e inmunogenicidad de
Infanrix-PeNTa mezclada con vacuna de conjugado MenC dadas
con una vacuna Hib o de manera concomitante con vacuna
10 neumocócica 11 valente mezclada con Hiberix. Se pueden
evaluar tanto el portador PD como el portador TT para el
conjugado MenC. Las vacunas se pueden administrar como una
vacuna de tres dosis en lactantes. La inyección concomitante
puede ser en diferentes extremidades, administrada en la misma
15 visita al médico.

Estudio 2:

Se pueden evaluar la seguridad e inmunogenicidad de
Infanrix-PeNTa mezclada con vacuna de conjugado MenC-MenY
dadas con una vacuna Hib o de manera concomitante con vacuna
20 neumocócica 11 valente mezclada con Hiberix. Se puede evaluar
tanto el portador PD como el portador TT para los conjugados
MenC y MenY. Las vacunas se pueden administrar como una
vacuna de tres dosis en lactantes. La inyección concomitante
puede ser en diferentes extremidades, administrada en la misma
25 visita al médico.

REIVINDICACIONES

1. Un equipo de vacuna para administración concomitante que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, dicho equipo comprende un primer contenedor que comprende:
- 10 (a) componentes de pertussis acelulares que comprenden toxoide de pertussis y FHA,
- (b) toxoide tetánico (TT),
- (c) toxoide diftérico (DT),
- (d) antígeno de superficie de la hepatitis B, y
- 15 (e) virus de la polio inactivado,
- y un segundo contenedor que comprende:
- (2a) uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae*.
- 20 2. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* se deriva de uno o más serotipos neumocócicos seleccionados del grupo consiste de 1,
- 25 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F.
3. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el antígeno de superficie de la hepatitis B es adsorbido sobre fosfato de
- 30 aluminio.

4. El equipo de vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el primer contenedor comprende de manera adicional: (f) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y (g) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

5. El equipo de vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el segundo contenedor comprende de manera adicional: (2b) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y (2c) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

6. El equipo de vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el primer contenedor comprende de manera adicional: (f) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y el segundo contenedor comprende de manera adicional (2b) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

7. El equipo de vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el primer contenedor comprende de manera adicional (f) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib), y el segundo contenedor

comprende de manera adicional: (2b) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC).

5 8. El equipo de vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, que comprende de manera adicional: (3a) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora como un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N.*
10 *meningitidis* tipo C (MenC), y (3b) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

9. El equipo de vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque dos o más
15 contenedores comprenden TT, la cantidad de TT en cada uno de dichos dos o más contenedores es no más de un umbral crítico de 50 µg de TT para prevenir o reducir al mínimo los efectos de interferencia inmune de TT o supresión de portador, pero el TT total en todos los contenedores es más de dicho umbral crítico.

20 10. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque 1, 2 ó 3 de los contenedores incluyen uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados con TT seleccionados de una lista que consiste de un polisacárido u oligosacárido neumocócico, MenC, MenY y Hib.

25 11. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque uno o más de los polisacáridos u oligosacáridos conjugados con TT tienen una relación de polisacárido u oligosacárido:TT de 1:0.5-1.5 en peso.

30 12. El equipo de vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque el primer contenedor

comprende un contenido de DT de 60-120 µg, y el segundo o tercer contenedores comprenden uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados con DT y/o CRM197.

13. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el primer contenedor comprende un contenido de DT de 70-100 µg

14. El equipo de vacuna de conformidad con la reivindicación 12 o 13, caracterizado porque uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados con DT y/o CRM197 se seleccionan de una lista que consiste de polisacáridos u oligosacáridos neumocócicos, 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F, polisacáridos u oligosacáridos meningocócicos MenC y Men Y, y *H. Influenzae* tipo b Hib.

15. El equipo de vacuna de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque el segundo contenedor comprende siete polisacáridos u oligosacáridos neumocócicos derivados de serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F los cuales están conjugados con CRM197.

16. El equipo de vacuna de conformidad con las reivindicaciones 12 a 15, caracterizado porque uno o más de los polisacáridos u oligosacáridos conjugados con DT y/o CRM197 tienen una relación de polisacárido u oligosacárido: DT o CRM197 de 1:0.5-1.5 en peso.

17. Una composición inmunogénica multivalente para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *N. meningitidis* que comprende:

(a) componentes de pertussis acelulares que

comprenden toxoide de pertussis y FHA,

(b) toxoide tetánico,

(c) toxoide diftérico,

(d) antígeno de superficie de la hepatitis B,

5 (e) virus de la polio inactivado, y

(f) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C.

10 18. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 17, que comprende además uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *H. influenzae* tipo b, *N. meningitidis* tipo A y *N. meningitidis* tipo W.

15 19. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 17 ó 18, que comprende además virus de la Hepatitis A muerto, atenuado.

20 20. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 17-19, caracterizada porque la(s) proteína(s) portadora(s) usada(s) se selecciona(n) del grupo que comprende: toxoide tetánico, toxoide diftérico, CRM197, toxina de difteria recombinante, OMPC de *N. meningitidis*, neumolisina de *S. pneumoniae*, y proteína D de *H. influenzae*.

25 21. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 17-20 formulada como una vacuna para administración *in vivo* al huésped, caracterizada porque los componentes individuales de la composición se formulan de manera tal que la inmunogenicidad de los componentes individuales no sea dañada por otros componentes individuales
30 de la composición.

22. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 17-20 formulada como una vacuna para administración *in vivo* al huésped, que confiere un título de anticuerpo superior al criterio para seroprotección para cada
5 componente antigénico para un porcentaje aceptable de sujetos humanos.

23. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 17-22, que comprende además un adyuvante.

24. La composición inmunogénica de conformidad con la
10 reivindicación 23, caracterizada porque el adyuvante son sales de aluminio.

25. Un proceso para hacer la composición inmunogénica multivalente de conformidad con las reivindicaciones 17-24, que comprende el paso de mezclar juntos los componentes
15 individuales.

26. Una composición inmunogénica multivalente para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* que comprende:

20 (a) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B, y

(b) uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae*.

25 27. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque dicha composición comprende 2 ó más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae*.

77
75

28. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque dicha composición comprende más de 7 conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae*.

29. La composición inmunogénica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-28, caracterizada porque el (los) polisacárido(s) u oligosacárido(s) capsular(es) de *Streptococcus pneumoniae* es de un serotipo seleccionado del grupo que consiste de: 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F.

30. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 29 que comprende conjugados de una proteína portadora y polisacáridos u oligosacáridos capsulares de serotipos 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*.

31. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 26-30 que comprende además un adyuvante.

32. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 26-30, caracterizada porque el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B no es adsorbido en un adyuvante de sal de aluminio.

33. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque los polisacáridos u oligosacáridos capsulares de *S. pneumoniae* son adsorbidos en un adyuvante de sal de aluminio.

34. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque tanto el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B como los polisacáridos u oligosacáridos capsulares de *S. pneumoniae* no

son adsorbidos en un adyuvante de sal de aluminio.

35. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 26-34, caracterizada porque la(s) proteína(s) portadora(s) usada(s) se selecciona(n) del grupo que comprende:
5 toxoide tetánico, toxoide diftérico, CRM197, toxina de difteria recombinante, OMPC de *N. meningitidis*, neumolisina de *S. pneumoniae*, y proteína D de *H. Influenzae*.

36. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 26-35, caracterizada porque el polisacárido u
10 oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B y el polisacárido u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* no están conjugados con el mismo portador.

37. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada porque el polisacárido u
15 oligosacárido capsular de *H. Influenzae* tipo B y el polisacárido u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* no están todos conjugados con CRM197.

38. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 35 o 36, caracterizada porque la proteína
20 portadora para el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B es toxoide tetánico.

39. La composición inmunogénica de conformidad con la reivindicación 35, 36 ó 38, caracterizada porque la proteína
25 portadora para el polisacárido u oligosacárido capsular de *S. pneumoniae* es proteína D.

40. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 26-39 formulada como una vacuna para
administración *in vivo* al huésped, caracterizada porque los
componentes individuales de la composición se formulan de
30 manera tal que la inmunogenicidad de los componentes

79

77

individuales no sea dañada por otros componentes individuales de la composición.

41. La composición inmunogénica de conformidad con las reivindicaciones 26-39 formulada como una vacuna para
5 administración *in vivo* al huésped, que confiere un título de anticuerpo superior al criterio para seroprotección para cada componente antigénico para un porcentaje aceptable de sujetos humanos.

42. La composición inmunogénica de conformidad con las
10 reivindicaciones 26-41 para uso en un medicamento.

43. Un proceso para hacer la composición inmunogénica multivalente de conformidad con las reivindicaciones 26-41, que comprende el paso de mezclar juntos los componentes individuales.

15 44. Un equipo que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la pollo y *N. meningitidis*, *Haemophilus*
20 *influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, caracterizado porque el equipo comprende un primer contenedor que comprende la composición inmunogénica de las reivindicaciones 17-24 y un segundo contenedor que comprende la composición inmunogénica de las reivindicaciones 26-41.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- | | |
|---|--------|
| ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente | [x] 1 |
| ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [x] 1 |
| ♦ Descripción de la invención | [x] 38 |
| Dibujos de ser estos pertinentes | [] |
| ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas | [x] 2 |

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 trazado | [] |
| ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
José Antonio Lloreda
Apoderado
GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Oficio N°

65724

ASUNTO:	Radicación N°	03-088387
	Solicitud internacional	PCT/EP2002/03573
	Fecha inicio fase nacional	03/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

22 NOV. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.