



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-12153

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "COMPOSICIONES ANTIGÉNICAS" _____

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/00 // A61P 37/00
A61K 39/00

71. SOLICITANTE GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. _____

DOMICILIO RIXENSART, BELGICA _____

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215 _____

22. BOGOTÁ, D.C. 10 FEB 2000 _____

202099

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05012153 00000000 Folios: 94
 Fecha (AMD): 2005-02-10 16:07:24
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 13-Hago-2005

① **SOLICITUD DE:**
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Dirección: Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Rixensart, Bélgica. Lugar de Constitución: Bélgica. Teléfono: 3284270 Fax: 6069701 E-mail: jllico@lloredacamacho.com	

③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
	Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá- Colombia Teléfono: 3284270 Fax: 6069701 E-mail: jllico@lloredacamacho.com	

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

⑤ **PCT (86)**
 Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/009010 Fecha: 12/08/03
 Publicación Internacional No. WO 2004/016241 A1 Fecha: 26/02/04

⑥ **Título (54)** **"COMPOSICIONES ANTIGÉNICAS"**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** A61K 9/00 // A61K39/00 // A61P37/00

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	13/08/02	0218821.7

⑨ **Comprobante de Pago No.** 05-8,460 **Fecha:** Febrero 4 de 2005

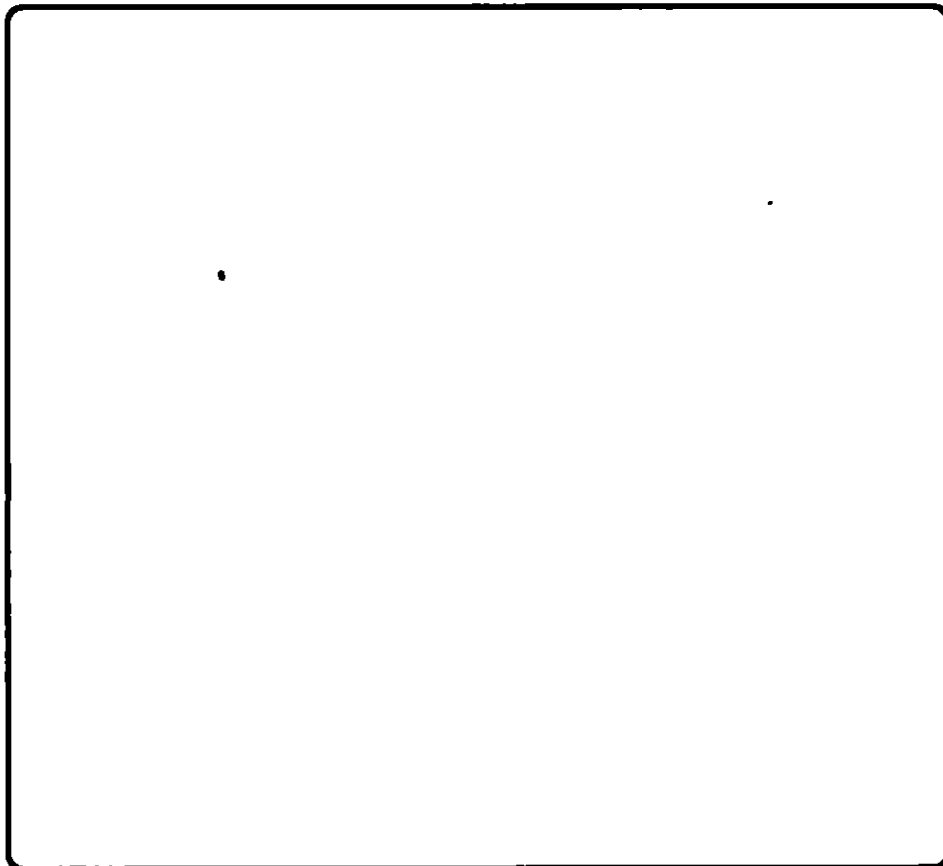
10

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, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, notificación de registro de cambio de nombre de inventor con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue 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: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713 Uuaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 8,460
FECHA : FEBRERO 4 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 85812153 00000000 Folios: 94
Fecha (RD): 2005-02-10 16:07:24
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAR
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30609432	04/02/2005	5,033,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.
	TOTAL :	443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ 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.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-09-466
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad) documento también escrito en inglés y en español.

Notarización, documento escrito en español.

APOSTILLA

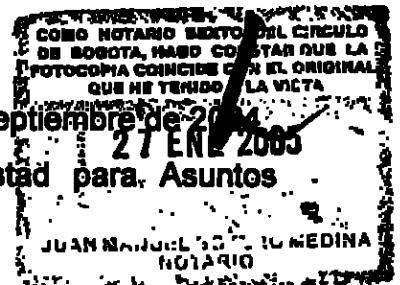
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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 James Kerr Milligan
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 01 de septiembre de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número: G 749037
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: (ilegible)



TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

100-SET 10 A 10-47
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
EUGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

260517
27 ENE 2005
R
COMO NOTARIO DEXTO DEL CONJUNTO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
R
EUGOTA MEDINA
R
27-01-2005

Ante Excmo.
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESAMPEN
LAS FUNCIONES INDICADAS

Sello de la Oficina de Asuntos
Exteriores y del Commonwealth

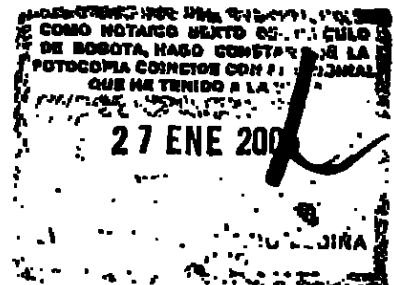
W. Glass
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



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

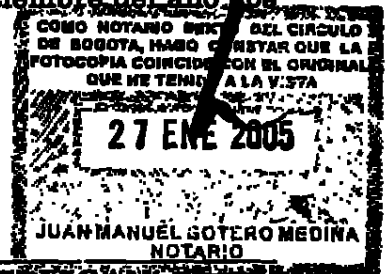
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don MARCUS JONATHAN 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 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 JONATHAN 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 primero de septiembre del año dos mil cuatro.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



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

- This public document/Le présent acte public**

- James Keer Milligan

father, father

4. the/le 01-32-2004

8. Number/row No **G 749037**

- 9. Stamp
timbre**



10. Signature: W GLASS

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.

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,
Bélgica**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., 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 **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, 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, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y 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 **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, 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, **GLAX SMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

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

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, 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 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, 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 and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, 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 **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, 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.

31 AUG 2004

Given and signed this


Marcus Jonathan William DALTON
Attorney and Authorized Official

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

{ss

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 GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Bélgica, domiciliada en la ciudad de Rixensart, Bélgica, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de 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 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 con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

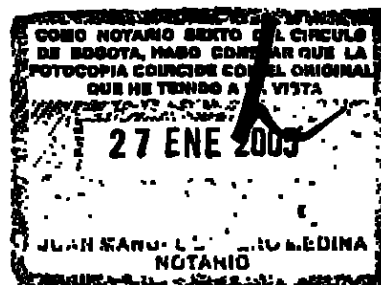
Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

{ss

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 GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Belgium, domiciled at the City of Rixensart, Belgium, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of 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 under date of and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.



Extract publication
Folio 9.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente RE/B45317	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación de Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 03/09010	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 12/08/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 13/08/2002
Solicitante GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del Reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

COMPOSICIONES ANTIGÉNICAS

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/09010

10

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO IPC 7 A61K9/00 A61K9/19 A61K47/26 Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) WPI Dato, PAJ, EPO-Internacional, CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 88 09674 A (BIOGEN) 15 de Diciembre de 1988 (1988-12-15) reivindicaciones 1, 15 página 6, línea 1 - línea 24 ejemplos 1-3	1-3, 5, 6, 9-11
X	FR 1 594 506 A (PARKE DAVIS) 8 de Junio de 1970 (1970-06-08) reivindicaciones A, B página 2, columna de la izquierda, párrafos 2, 3	1-3, 5, 6, 9-11
A	WO 96 32964 A (SOCIETE D'EXPLOITATION DE PRODUITS POUR LES INDUSTRIES CHIMIQUES) 24 de Octubre de 1996 (1996-10-24) el documento completo -- -/-	1-11
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 7 de Enero de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 19/01/2004
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Ventura Armat, A

13

1

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/09010

11

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 86 03413 A (HADZISELIMOVIC, FARUK) 19 de Junio de 1986 (1986-06-19) el documento completo ——	1-11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/09010

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 8809674 A	15-12-1988	US	4895716 A	23-01-1990
		AU	1962988 A	04-01-1989
		EP	0364491 A1	25-04-1990
		JP	3501604 T	11-04-1991
		WO	8809674 A1	15-12-1988
FR 1594506 A	08-06-1970	US	3186908 A	01-06-1965
		CH	412201 A	30-04-1966
		DK	104193 C	18-04-1966
		FI	40108 B	28-06-1968
		GB	1049386 A	23-11-1966
		SE	314774 B	15-09-1969
WO 9632964 A	24-10-1996	FR	2733151 A1	25-10-1996
		AU	695802 B2	20-08-1998
		AU	5696896 A	07-11-1996
		BR	9608067 A	26-01-1999
		CN	1184431 A,B	10-06-1998
		DE	69608962 D1	27-07-2000
		DE	69608962 T2	16-11-2000
		EP	0825875 A1	04-03-1998
		ES	2147924 T3	01-10-2000
		WO	9632964 A1	24-10-1996
		JP	3455226 B2	14-10-2003
		JP	11503743 T	30-03-1999
		JP	2002193841 A	10-07-2002
		NO	974837 A	20-10-1997
		US	2002164359 A1	07-11-2002
		US	6274149 B1	14-08-2001
		US	6117432 A	12-09-2000
		US	6342234 B1	29-01-2002
		US	6251407 B1	26-06-2001
		US	2001033845 A1	25-10-2001
WO 8603413 A	19-06-1986	AT	74523 T	15-04-1992
		AU	5198686 A	01-07-1986
		WO	8603413 A1	19-06-1986
		DE	3585835 D1	14-05-1992
		DK	365786 A	31-07-1986
		EP	0204737 A1	17-12-1986
		FI	863192 A	05-08-1986
		NO	863082 A	30-07-1986

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference RE/B45317	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/09010	International filing date (day/month/year) 12/08/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13/08/2002
Applicant GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

ANTIGENIC COMPOSITIONS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/00 A61K9/19 A61K47/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 88 09674 A (BIOGEN) 15 December 1988 (1988-12-15) claims 1,15 page 6, line 1 - line 24 examples 1-3	1-3,5,6, 9-11
X	FR 1 594 506 A (PARKE DAVIS) 8 June 1970 (1970-06-08) claims A,B page 2, left-hand column, paragraphs 2,3	1-3,5,6, 9-11
A	WO 96 32964 A (SOCIETE D'EXPLOITATION DE PRODUITS POUR LES INDUSTRIES CHIMIQUES) 24 October 1996 (1996-10-24) the whole document	1-11
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 January 2004		Date of mailing of the international search report 19/01/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Patentkan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/09010

15

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 86 03413 A (HADZISELIMOVIC, FARUK) 19 June 1986 (1986-06-19) the whole document	1-11

AB

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09010

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8809674	A	15-12-1988	US 4895716 A AU 1962988 A EP 0364491 A1 JP 3501604 T WO 8809674 A1	23-01-1990 04-01-1989 25-04-1990 11-04-1991 15-12-1988
FR 1594506	A	08-06-1970	US 3186908 A CH 412201 A DK 104193 C FI 40108 B GB 1049386 A SE 314774 B	01-06-1965 30-04-1966 18-04-1966 28-06-1968 23-11-1966 15-09-1969
WO 9632964	A	24-10-1996	FR 2733151 A1 AU 695802 B2 AU 5696896 A BR 9608067 A CN 1184431 A ,B DE 69608962 D1 DE 69608962 T2 EP 0825875 A1 ES 2147924 T3 WO 9632964 A1 JP 3455226 B2 JP 11503743 T JP 2002193841 A NO 974837 A US 2002164359 A1 US 6274149 B1 US 6117432 A US 6342234 B1 US 6251407 B1 US 2001033845 A1	25-10-1996 20-08-1998 07-11-1996 26-01-1999 10-06-1998 27-07-2000 16-11-2000 04-03-1998 01-10-2000 24-10-1996 14-10-2003 30-03-1999 10-07-2002 20-10-1997 07-11-2002 14-08-2001 12-09-2000 29-01-2002 26-06-2001 25-10-2001
WO 8603413	A	19-06-1986	AT 74523 T AU 5198686 A WO 8603413 A1 DE 3585835 D1 DK 365786 A EP 0204737 A1 FI 863192 A NO 863082 A	15-04-1992 01-07-1986 19-06-1986 14-05-1992 31-07-1986 17-12-1986 05-08-1986 30-07-1986

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
26 de Febrero de 2004 (26.02.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/016241 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 9/00,
9/19, 47/26

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/ 009010

(22) Fecha de Registro Internacional: 12 de Agosto de 2003
(12.08.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0218821.7 13 de Agosto de 2002 (13.08.2002) GB

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

(72) Inventor; e

(75) Inventor/Solicitante (para Estados Unidos de América solamente): VANDERVELDE, Vincent [BE/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(74) Agentes: EASEMAN, Richard y col.; GlaxoSmithKline, CIP (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Publicado:

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

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

(54) Título: COMPOSICIONES ANTIGÉNICAS

(57) Resumen: La presente invención se refiere a composiciones antigénicas novedosas adecuadas para la administración parenteral y en la mucosa que comprenden un antígeno dentro de un medio acuoso y un carbohidrato, en donde el carbohidrato se encuentra en la forma de un derivado, el cual exhibe porciones ácidas preferentemente en la forma de su derivado de ácido carboxílico. Las composiciones antigénicas se encuentran en una forma sólida y estable y después de la reconstitución con un excipiente adyuvante líquido seguida por la administración a través de la ruta parenteral o en la mucosa, se disuelve rápidamente en los fluidos corporales, liberando de este modo la vacuna reconstituida en el cuerpo. Específicamente, la forma liofilizada puede consistir de un polvo o una torta que contiene el antígeno, preferentemente en una condición amorfa (vidriosa), la cual es formada a partir de una solución o suspensión líquida mediante el secado o sublimación, preferentemente la sublimación por medio de liofilización.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 February 2004 (26.02.2004)

✓ PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/016241 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/00, 9/19, 47/26

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/009010

(22) International Filing Date: 12 August 2003 (12.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0218821.7 13 August 2002 (13.08.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA (BE/BE); Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicant (for US only): VANDERVELDE, Vincent (BE/BE); GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(74) Agents: EASEMAN, Richard et al.; GlaxoSmithKline, CIP (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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

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

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

(54) Title: ANTIGENIC COMPOSITIONS ✓

(57) Abstract: The present invention relates to novel antigenic compositions suitable for parenteral and mucosal administration, comprising an antigen within an aqueous medium and a carbohydrate, wherein the carbohydrate is in the form of a derivative which exhibit acidic moieties, preferably in the form of its carboxylic acid derivative. The antigenic compositions are in a stable solid form and, after reconstitution with a liquid excipient or adjuvant followed by administration through the parenteral or mucosal route, rapidly dissolve in the body fluids, thereby releasing the reconstituted vaccine into the body. Specifically, the lyophilized form may consist of a powder or a cake containing the antigen, preferably in an amorphous (glassy) state, which is formed from a liquid solution or suspension by drying or sublimation, preferably sublimation by lyophilization.

WO 2004/016241 A1

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

**NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO**

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

EASEMAN, Richard
GlaxoSmithKline, CIP (CN925.1)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Reino Unido

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
17 de Marzo de 2004 (17.03.2004)

Archivo de referencia del solicitante o agente
RE/B45317

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2003/009010

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
12 de Agosto de 2003 (12.08.2003)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

VANDERVELDE, Vincent
GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Bélgica

País de Nacionalidad
BE

País de Residencia
BE

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☒ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

VANDE VELDE, Vincent
GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Bélgica

País de Nacionalidad
BE

País de Residencia
BE

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☒ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímil No. (41-22) 338.89.75

Funcionario autorizado
Mathieu BLANC (Fax 338 89 75)

Teléfono No. (41-22) 338 9986

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

EASEMAN, Richard
GlaxoSmithKline, CIP (CN925.1)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
United KingdomDate of mailing (day/month/year)
17 March 2004 (17.03.2004)Applicant's or agent's file reference
RE/B45317International application No.
PCT/EP2003/009010

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
12 August 2003 (12.08.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

VANDERVELDE, Vincent
GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgium

State of Nationality

BE

State of Residence

BE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

VANDE VELDE, Vincent
GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgium

State of Nationality

BE

State of Residence

BE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

GlaxoSmithKline
Corporate
Received
25 MAR 2004

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.75

Authorized officer

Mathieu BLANC (Fax 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8888

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Una composición antigénica adecuada para el secado por congelación, secado rociado, secado rociado por congelación, o secado al vacío que comprende un antígeno
5 dentro de un medio acuoso, un carbohidrato y opcionalmente un conservador, caracterizado porque el carbohidrato se encuentra en la forma de un derivado el cual exhibe porciones ácidas.

2. Una composición antigénica tal y como se describe
10 en la reivindicación 1, caracterizada porque el carbohidrato se encuentra en la forma de su derivado de ácido carboxílico.

3. Una composición antigénica tal y como se describe en la reivindicación 2, caracterizada porque el derivado carboxílico es seleccionado de la lista consistente de ácido
15 lactobiónico, ácido glucónico, ácido glucorónico, ácido galacturónico, y ácido galactárico.

4. Una composición antigénica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, caracterizado porque el medio acuoso contiene una
20 concentración de NaCl de por lo menos 30 mM.

5. Una composición antigénica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, la cual se encuentra en la forma secada por rociado, secada al vacío o secada por congelación.

6. Una composición antigénica tal y como se describe en la reivindicación 5, la cual se encuentra en la forma reconstituida.

7. Una composición antigénica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6, caracterizada porque la composición reconstituida comprende un adyuvante.

8. Una composición antigénica tal y como se describe en la reivindicación 7, caracterizada porque el adyuvante es seleccionado a partir de: emulsión de aceite en agua, 3D-MPL, CpG, QS21 o una mezcla de dos o más de los mismos.

9. Una composición antigénica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8, caracterizada porque el antígeno o composición antigénica es derivado del grupo consistente de: Virus de Inmunodeficiencia Humana, virus de Varicela Zoster, Virus de Herpes Simple del tipo 1, virus de Herpes Simple del tipo 2, citomegalovirus Humano, virus del Dengue, virus de la Hepatitis A, B, C ó E, virus Sincitial Respiratorio, virus de papiloma humano, virus de Influenza, Hib, virus de Meningitis, *Salmonella*, *Neisseria*, *Borrelia*, *Chlamydia*, *Bordetella*, *Plasmodium* o *Toxoplasma*, decapeptido de stanworth; o antígenos asociados con un Tumor (TMA), MAGE, BAGE, GAGE; MUC-1, Her-2 neu, LnRH, CEA, PSA, KSA, ó PRAME, Cripto, HASH2, prostasa, y

proteína.

10. Un proceso para la preparación de una composición antigénica tal y como se describe en las reivindicaciones de la 1 a la 4, el cual comprende mezclar los
5 ingredientes de la composición y someter la mezcla a un procedimiento de liofilización, secado al vacío o secado rociado.

11. Un proceso para la preparación de una composición antigénica tal y como se describe en la
10 reivindicación 4, que comprende la mezcla de los ingredientes de la composición y ya sea la congelación de los mismos y el secado de la mezcla congelada, o el rociado de los mismos.

15

20

-- ~~composition~~ and subjecting the mixture to a lyophilisation, vacuum drying or spray drying procedure.

27

Claims

1. An antigenic composition suitable for freeze-drying, spray-drying, spray freezing-drying or vacuum drying comprising an antigen within an aqueous medium, a carbohydrate, and optionally a preservative, wherein the carbohydrate is in the form of a derivative which exhibit acidic moieties.
2. An antigenic composition as claimed in 1, wherein the carbohydrate is in the form of its carboxylic acid derivative.
3. An antigenic composition as claimed in 2, wherein the carboxylic derivative is selected from the list consisting of lactobionic acid, gluconic acid, glucuronic acid, galacturonic acid or galactaric acid.
4. An antigenic composition as claimed in any of claims 1 to 3, wherein the aqueous medium contains a NaCl concentration of at least 30 mM.
5. An antigenic composition as claimed in any of claims 1 to 4 which is in spray-dried, vacuum-dried or freeze-dried form.
6. An antigenic composition as claimed in claim 5 which is in reconstituted form.
7. An antigenic composition as claimed in any one of claims 6, wherein the reconstituted composition comprises an adjuvant.
8. An antigenic composition as claimed in claim 7, wherein the adjuvant is selected from : oil-in-water emulsion, 3D-MPL, CpG, QS21 or a mixture of two or more thereof.
9. An antigenic composition as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the antigen or antigen composition is derived from the group comprising: Human Immunodeficiency Virus, Varicella Zoster virus, Herpes Simplex Virus type 1, Herpes Simplex virus type 2, Human cytomegalovirus, Dengue virus, Hepatitis A, B, C or E, Respiratory Syncytial virus, human papilloma virus, Influenza virus, Hib, Meningitis virus, Salmonella, Neisseria, Borrelia, Chlamydia, Bordetella, Plasmodium or Toxoplasma, starwort decapeptide; or Tumour associated antigens (TMA), MAGE, BAGE, GAGE, MUC-1, Her-2 neu, LHRH, CEA, PSA, KSA, or PRAME, Cripto, HASH2, prostate, prostatein.
10. A process for the preparation of an antigenic composition according to claims 1 to 4, comprising mixing the ingredients of the composition and subjecting the mixture to a lyophilisation, vacuum drying or spray drying procedure.

26

11. A process for the preparation of an antigenic composition according to claim 4, comprising mixing the ingredients of the composition and either freezing them and drying the frozen mixture, or spraying them.

5

29

27

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente RE/B45317	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional No. PCT/EP03/09010	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 12.08.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13.08.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K9/00		
Solicitante GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA y col.		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>4</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de 2 hojas.	
3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del reporte - II ☐ Prioridad - III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada según Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 12.02.2004	Fecha de terminación de este reporte 03.12.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Villa Riva, A Teléfono No. +49 89 2399-8404

I. Bases del reporte

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

Descripción, Páginas

1-25 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-11 presentadas con el fax de 27.09.2004

Dibujos, Hojas

1/3-3/3 como se presentaron originalmente

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

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

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

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

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

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

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

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

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

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-11
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	1-11
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-11
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Item V

Afirmación razonada con respecto a la novedad, el nivel inventivo o la aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan tal afirmación

La presente solicitud se relaciona con composiciones antigénicas adecuadas para secado por congelamiento, secado por aspersión, secado por congelamiento y aspersión o secado al vacío, las cuales comprenden un antígeno dentro de un medio acuoso, un carbohidrato y opcionalmente un preservativo, en donde el carbohidrato está en la forma de un derivado que exhibe radicales acídicos.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 88 09 674 A, que revela composiciones liofilizadas que comprenden gama interferones y ácido lactobiónico

D2: FR A 1 594 506, que revela composiciones liofilizadas que comprenden un antígeno antiviral y lactobionato de calcio.

A menos que se indique lo contrario, se hace referencia a los pasajes relevantes enfatizados en el Reporte de Búsqueda Internacional.

El estado de la técnica citado no contempla la presencia de un contenido alto de sal (NaCl) en las soluciones destinadas al secado por congelamiento o liofilización. La persona versada evitaría la presencia de contenidos altos de sal como así se reivindica en la reivindicación 1 con el fin de no desestabilizar las preparaciones. De aquí, la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-11 parece ser novedosa e inventiva bajo el Art. 33(1)-(3) de la PCT.

Reivindicaciones Enmendadas

1. Una composición antigénica adecuada para el secado por congelación, secado rociado, secado rociado por congelación, o secado al vacío que comprende un antígeno dentro de un medio acuoso, un carbohidrato y opcionalmente un conservador, caracterizado porque el carbohidrato se encuentra en la forma de un derivado el cual exhibe porciones ácidas y en donde el medio acuoso comprende una concentración de NaCl superior a 15mM.

2. Una composición antigénica tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque el carbohidrato se encuentra en la forma de su derivado de ácido carboxílico.

3. Una composición antigénica tal y como se describe en la reivindicación 2, caracterizada porque el derivado carboxílico es seleccionado de la lista consistente de ácido lactoblónico, ácido glucónico, ácido glucorónico, ácido galacturónico, y ácido galactárico.

4. Una composición antigénica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, caracterizado porque el medio acuoso contiene una concentración de NaCl de por lo menos 30 mM.

5. Una composición antigénica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, la cual se encuentra en la forma secada por rociado, secada al vacío o secada por congelación.

6. Una composición antigénica tal y como se describe en la reivindicación 5, la cual se encuentra en la forma reconstituida.

7. Una composición antigénica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6, caracterizada porque la composición reconstituida comprende un adyuvante.

8. Una composición antigénica tal y como se describe en la reivindicación 7, caracterizada porque el adyuvante es seleccionado a partir de: emulsión de aceite en agua, 3D-MPL, CpG, QS21 o una mezcla de dos o más de los mismos.

9. Una composición antigénica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8, caracterizada porque el antígeno o composición antigénica es derivado del grupo consistente de: Virus de Inmunodeficiencia Humana, virus de Varicela Zoster, Virus de Herpes Simple del tipo 1, virus de Herpes Simple del tipo 2, citomegalovirus Humano, virus del Dengue, virus de la Hepatitis A, B, C ó E, virus Sincitial Respiratorio, virus de papiloma humano, virus de Influenza, Hib, virus de Meningitis, *Salmonella*, *Neisseria*, *Borrelia*, *Chlamydia*, *Bordetella*, *Plasmodium* o *Toxoplasma*, decapeptido de stanworth; o antígenos asociados con un Tumor (TMA), MAGE, BAGE, GAGE; MUC-1, Her-2 neu, LnRH, CEA, PSA, KSA, ó PRAME, Cripto, HASH2, prostata, y proteína.

10. Un proceso para la preparación de una composición antigénica tal y como se describe en las reivindicaciones de la 1 a la 4, el cual comprende mezclar los ingredientes de la composición y someter la mezcla a un procedimiento de liofilización, secado al vacío o secado rociado.

11. Un proceso para la preparación de una composición antigénica tal y como se describe en la reivindicación 4, que comprende la mezcla de los ingredientes de la composición y ya sea la congelación de los mismos y el secado de la mezcla congelada, o el roclado de los mismos.

PATENT COOPERATION TREATY

34

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: GIDDINGS, Peter John GLAXOSMITHKLINE CIP (CN925.1) 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE		GlaxoSmithKline Corporate IP Received BRENTFORD 06 DEC 2004		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)	
		ATTACHED SD ADMIN ON UPDATED ON		03.12.2004	
Applicant's or agent's file reference REB45317		ATTY CHECKED/FILE		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP 03/08010	International filing date (day/month/year) 12.08.2003	Priority date (day/month/year) 13.08.2002			
Applicant GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA et al.					

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

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

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

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

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Longo, E Tel. +49 89 2369-8141	
---	---	---

Form PCT/PEA/418 (January 2004)

37

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

35

Applicant's or agent's file reference REB45317		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/EP 0309010	International filing date (day/month/year) 12.08.2003	Priority date (day/month/year) 13.08.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/00			
Applicant GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 2 sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 12.02.2004		Date of completion of this report 03.12.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523650 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465		Authorized Officer Villa Riva, A Telephone No. +49 89 2369-8404 	

38

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/09010**

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-25 as originally filed

Claims, Numbers

1-11 filed with telefax on 27.09.2004

Drawings, Sheets

1/3-3/3 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/EP 03/09010**

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

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

6. Additional observations, if necessary:

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The present application relates to antigenic compositions suitable for freeze drying, spray drying, spray freezing drying or vacuum drying comprising an antigen within an aqueous medium, a carbohydrate and optionally a preservative, wherein the carbohydrate is in the form of a derivative that exhibits acidic moieties.

Reference is made to the following documents:

D1: WO 88 09 674 A, disclosing lyophilized compositions comprising gamma interferons and lactobionic acid

D2: FR A 1 594 506, disclosing lyophilized composition comprising an antiviral antigen and calcium lactobionate.

Unless otherwise indicated, reference is made to the relevant passages emphasized in the International Search Report.

The quoted prior art does not contemplate the presence of a high salt (NaCl) content in the solutions destined to freeze-drying or lyophilisation. The skilled person would rather avoid the presence of high salt quantities like those claimed in claim 1 in order not to destabilize the preparations. Hence, the subject matter of present claims 1-11 appears to be novel and inventive under PCT Art. 33(1)-(3).

Amended Claims

1. An antigenic composition suitable for freeze-drying, spray-drying, spray freezing-drying or vacuum drying comprising an antigen within an aqueous medium, a carbohydrate, and optionally a preservative, wherein the carbohydrate is in the form of a derivative which exhibit acidic moieties and wherein the aqueous medium comprises NaCl concentration of above 15mM.
2. An antigenic composition as claimed in 1, wherein the carbohydrate is in the form of its carboxylic acid derivative.
3. An antigenic composition as claimed in 2, wherein the carboxylic derivative is selected from the list consisting of lactobionic acid, gluconic acid, glucuronic acid, galacturonic acid or galactaric acid.
4. An antigenic composition as claimed in any of claims 1 to 3, wherein the aqueous medium contains a NaCl concentration of at least 30 mM.
5. An antigenic composition as claimed in any of claims 1 to 4 which is in spray-dried, vacuum-dried or freeze-dried form.
6. An antigenic composition as claimed in claim 5 which is in reconstituted form.
7. An antigenic composition as claimed in any one of claims 6, wherein the reconstituted composition comprises an adjuvant.
8. An antigenic composition as claimed in claim 7, wherein the adjuvant is selected from : oil-in-water emulsion, 3D-MPL, CpG, QS21 or a mixture of two or more thereof.
9. An antigenic composition as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the antigen or antigen composition is derived from the group comprising: Human Immunodeficiency Virus, Varicella Zoster virus, Herpes Simplex Virus type 1, Herpes Simplex virus type 2, Human cytomegalovirus, Dengue virus, Hepatitis A, B, C or E, Respiratory Syncytial virus, human papilloma virus, Influenza virus, Hib, Meningitis virus, Salmonella, Neisseria, Borrelia, Chlamydia, Bordetella, Plasmodium or Toxoplasma, starwort decapeptide; or Tumour associated antigens (TMA), MAGE, BAGE, GAGE, MUC-1, Her-2 neu, LaRH, CEA, PSA, KSA, or PRAME, Cripto, HASH2, prostate, protein.
10. A process for the preparation of an antigenic composition according to claims 1 to 4, comprising mixing the ingredients of the composition and subjecting the mixture to a lyophilisation, vacuum drying or spray drying procedure.

B45317

40

11. A process for the preparation of an antigenic composition according to claim 4, comprising mixing the ingredients of the composition and either freezing them and drying the frozen mixture, or spraying them.

- 2 -

Empf.zeit: 77/09/2004 18:25

Page 434 P.003

43

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.

COMPOSICIONES ANTIGÉNICAS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a composiciones antigénicas novedosas adecuadas para la administración parenteral y en la mucosa que comprenden un antígeno dentro de un medio acuoso y un carbohidrato, en donde el carbohidrato se encuentra en la forma de un derivado, el cual
10 exhibe porciones ácidas preferentemente en la forma de su derivado de ácido carboxílico. Las composiciones antigénicas se encuentran en una forma sólida y estable y después de la reconstitución con un excipiente adyuvante líquido seguida por la administración a través de la ruta parenteral o en la
15 mucosa, se disuelve rápidamente en los fluidos corporales, liberando de este modo la vacuna reconstituida en el cuerpo. Específicamente, la forma liofilizada puede consistir de un polvo o una torta que contiene el antígeno, preferentemente en una condición amorfa (vidriosa), la cual es formada a
20 partir de una solución o suspensión líquida mediante el secado o sublimación, preferentemente la sublimación por medio de liofilización.

COMPOSICIONES ANTIGÉNICAS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones antigénicas novedosas adecuadas para la administración parenteral o en la mucosa, que comprenden un antígeno dentro de un medio acuoso y un carbohidrato en donde el carbohidrato se encuentra en la forma de un derivado el cual exhibe porciones ácidas, preferentemente en la forma de derivados de ácido carboxílico. Las composiciones antigénicas se encuentran en una forma sólida estable y después de la reconstitución en un excipiente líquido o adyuvante seguida por la administración a través de la ruta parenteral o en la mucosa, se disuelve rápidamente en los fluidos corporales, liberando de este modo la vacuna reconstituida en el cuerpo. Específicamente, la forma liofilizada puede consistir de un polvo o torta que contienen el antígeno, preferentemente en una condición amorfa (vidriosa), la cual es formada de una solución líquida o suspensión mediante el secado o sublimación, preferentemente la sublimación por medio de liofilización.

Antecedentes de la Invención

Actualmente existe mucho interés en el área farmacéutica en las formulaciones que aseguran la estabilidad de la proteína durante el procesamiento en las

etapas de procesamiento y almacenamiento. Las formulaciones líquidas acuosas son las más fáciles y económicas para manejar durante la fabricación y también son las más convenientes para el usuario final. Sin embargo, las degradaciones química o física son un fenómeno que ocurre generalmente en las formulaciones líquidas, lo cual conduce a daños en la proteína, tales como la desnaturalización y degradación, la cual con frecuencia es irreversible.

Estos problemas se pueden solucionar usando particularmente sólidos secos de mezclas de proteína estables, pero no solamente de mezclas de proteínas estables y liofilizadas. Las formulaciones liofilizadas estándar y los problemas que pueden surgir durante su preparación han sido descritos (Carpenter, J. 1997, Pharmaceutical Res. 14, páginas 969 a 975). La formulación debe estar diseñada para asegurar la estabilidad de la proteína, para respetar la configuración del producto deseado, la tonicidad del producto, especialmente para la administración parenteral y presentar una estructura elegante de la torta. Consideraciones similares son aplicables para otras formas sólidas, tales como las vacunas secadas o polvos secados por rociado. Varios requerimientos deben de ser respetados, siendo uno importante asegurar la isotonicidad crítica para la administración parenteral, especialmente cuando el producto

tiene una masa de proteína relativamente baja por frasco, como es en el caso de formulaciones de vacuna, las cuales generalmente contienen alrededor de 50 µg de proteína por frasco, en una cantidad total de aproximadamente 15 mg. Las sales, en particular el NaCl ha sido utilizado para modificar la tonicidad de la mezcla, pero debido a que disminuye el punto de congelación de las soluciones puede ser que la formulación sea más difícil de congelar (debido a un punto de congelación más bajo) y la eliminación del agua mediante la sublimación tomará más tiempo. También han sido utilizados con éxito polialcoholes y carbohidratos, tales como manitol y lactosa para lograr una torta fuerte mientras que se respeta la isotonicidad de la mezcla (M.C. Lal and E.M. Topp, J. Of Pharm. Sci., 1999, 88, páginas 489 a 500).

Se presenta un problema importante cuando el proceso de liofilización debe de ser llevado a cabo en mezclas las cuales contienen una alta concentración de sal como es el caso, por ejemplo, de las proteínas que resultan del proceso de purificación llevado a cabo en la presencia de concentraciones altas de sal. Alternativamente, en algunos casos, las proteínas pueden necesitar una alta concentración de sal con el objeto de permanecer en solución y/o evitar la agregación y precipitación. Estos casos, son principalmente un problema cuando la sal es NaCl, ya que el NaCl cuando está presente en la solución proporciona una fusión eutéctica

relativamente baja y hace que la formulación sea difícil de liofilizar de manera correcta.

Se han propuesto varias soluciones, pero éstas son insatisfactorias. El aumento en la concentración de
5 carbohidratos está asociado con i) un aumento en la presión osmótica; ii) una incompatibilidad con la administración parenteral, y iii) problemas con la reconstitución misma, por ejemplo, cuando el líquido de reconstitución ya es iso-osmótico por sí mismo. Otra alternativa, la adición a la
10 formulación de pequeñas cantidades de manitol, el cual se cristaliza fácilmente y el cual conduce a la formación de una clase de red cristalina fuerte en la torta (Kim, A. et al. J. Pharmaceutical Sc. 1998, 87, páginas 931 a 935), no es aplicable para concentraciones muy altas de sal, tales como
15 las concentraciones de NaCl arriba de 15 mM, y ciertamente de aproximadamente 30 mM. La adición a la formulación de sustancias poliméricas de alto peso molecular, que no son biodegradables, tal y como lo describen Taylor, L. y Zographi, G., en J. Pharmaceutical Sc. 1998, 87, páginas 1615 a 1621
20 puede no ser compatible con las composiciones farmacéuticas o consideraciones de la seguridad de la vacuna.

La presente invención ofrece una alternativa a esas formulaciones, la cual no adolece de las desventajas mencionadas anteriormente. La presente invención reside en
25 el descubrimiento, de que es posible la provisión de

composiciones antigénicas en forma sólida estable a pesar de que estén presentes altas concentraciones de sal, las cuales obstaculizarían normalmente la concentración del polvo seco y de tortas liofilizadas de estructuras estables. En particular, la presente invención reside en el descubrimiento de excipientes adecuados denominados agentes de volumen compatibles con el secado o liofilización de las mezclas del antígeno que contienen altas concentraciones de NaCl, en particular, que contienen una concentración de NaCl superior a 30 mM. Los excipientes o agentes de volumen para utilizarlos de acuerdo con la presente invención son provechosos debido a que, a través de las cargas iónicas que ellos portan, pueden favorecer y aún aumentar las interacciones intermoleculares entre las moléculas del agente de volumen, en la presencia de concentraciones altas de NaCl, permitiendo de este modo, que tenga lugar la formación de la torta y permanezca estable con el paso del tiempo.

La presente invención proporciona además una composición antigénica en forma sólida, tal como una forma liofilizada, secada por roclado, o secada por roclado y congelación o al vacío y en la forma líquida reconstituida. De acuerdo con la presente invención, se proporciona además un proceso para la preparación de una composición de acuerdo con la presente invención, el cual comprende la mezcla de los ingredientes de la composición y ya sea la congelación de los

mismos o el secado de la mezcla congelada, o el rociado de ellos (por ejemplo, en aire caliente), o el secado al vacío de los mismos, o el secado por rociado y congelación.

En una modalidad, las formas sólidas de la presente
5 invención, son formas porosas liofilizadas, denominadas "tortas", o sus formas granuladas, las cuales son estables durante el procesamiento y el almacenamiento, que son compatibles con la administración parenteral y las cuales tienen una baja humedad residual. Las tortas de vacuna de la
10 presente invención son formadas a partir de una solución o suspensión líquida de vacuna mediante la sublimación y en una forma preferida de la invención, la sublimación es realizada mediante liofilización.

En otra modalidad las formas sólidas de la presente
15 invención son polvos secos, particularmente secados por rociado, o secados por rociado y congelación, o polvos secados al vacío, los cuales tienen una humedad residual baja.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención
20 proporcionar composiciones antigénicas novedosas adecuadas para el secado por congelación, el secado por rociado, o el secado al vacío que comprenden un antígeno dentro de un medio acuoso, un carbohidrato derivado del mismo el cual exhibe porciones ácidas, y opcionalmente un
25 conservador. En una modalidad preferida, el medio antigénico

acuoso contiene una concentración de NaCl de por lo menos 15 mM, preferentemente de por lo menos 30 mM. Generalmente, la solución o suspensión acuosa antigénica será regulada, o tendrá ajustado el pH, o un pH compatible con la administración parenteral o en la mucosa. De preferencia, las formas sólidas incluyen por lo menos un antígeno en una cantidad de aproximadamente 0.00001% hasta aproximadamente el 5% en peso. Más preferentemente el antígeno se encuentra en una cantidad de aproximadamente 0.001% hasta aproximadamente el 1% en peso. Todavía más preferentemente la cantidad del antígeno se encuentra en un rango del 0.01% hasta aproximadamente el 0.05%. Generalmente, la concentración de NaCl de la solución se encontrará en un rango de 15 mM hasta aproximadamente 150 mM. Más particularmente, la concentración de NaCl será de por lo menos 20 mM, y más preferentemente de por lo menos 30 mM. El material de volumen preferentemente se encontrará en una cantidad de aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 99.99999% en peso, y más preferentemente del 60% hasta aproximadamente el 90%.

El agente de volumen de acuerdo con la presente invención, proporciona tanto la estabilidad química como física a la torta, en la presencia de una concentración alta de NaCl y también evita que se colapse la torta. También

proporciona protección al antígeno. El agente de volumen es un carbohidrato derivado del mismo, el cual de preferencia se encuentra en una condición amorfa o cristalina, preferentemente en una condición amorfa. Un carbohidrato
5 preferido de acuerdo con la presente invención, se refiere a un carbohidrato o derivado del mismo en donde se pueden obtener interacciones intermoleculares altas (evaluadas por ejemplo, mediante el punto de fusión de los carbohidratos, a un punto de fusión más alto del carbohidrato, interacciones
10 intermoleculares más altas en el cristal) permitiendo de este modo la forma sólida, en particular la estructura de la torta, para que sea más resistente al fenómeno del colapso mediante la liofilización. Preferentemente, se utilizan carbohidratos de peso molecular alto.

15 Se prefieren los derivados de carbohidratos que exhiben una función reactiva, tales como por ejemplo, una porción amino o una porción ácida. Por consiguiente, el aspecto preferido de la presente invención es utilizar derivados de carbohidratos que exhiben porciones ácidas, es decir,
20 porciones las cuales actúan como donantes de protones. Las porciones ácidas pueden ser mono- o poli- ácidas. Las porciones ácidas específicas, las cuales pueden ser mencionadas incluyen $-O-P(O)(OH)_2$ (éster de fosfato), $-O-P(O)-O-P(O)(OH)_2$ (éster de difosfato), $-O-P(O)-O-P(O)-O-$
25 $P(O)(OH)_2$ (éster de trifosfato), $-SO_3H$ (éster de sulfato) y -

CO_2H (ácido carboxílico). Preferentemente, la porción ácida es ácido carboxílico. El derivado de carbohidrato puede ser opcionalmente utilizado en conjunto con un carbohidrato, tal como por ejemplo, sacarosa.

5 El carbohidrato o el derivado del carbohidrato puede ser monohidratado opcionalmente; o polihidratado (dihidratado, trihidratado, etc). Todavía en una modalidad preferida, el carbohidrato es utilizado en la forma de su derivado de ácido carboxílico. Preferentemente, el carbohidrato es usado en la
10 forma de un derivado de sal de ácido carboxílico mismo. Por consiguiente, en un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones antigénicas adecuadas para el secado por congelación, secado por rociado, secado rociado por congelación, o secado al vacío, que comprenden un
15 antígeno dentro de un medio acuoso, un carbohidrato y opcionalmente un conservador, en donde el carbohidrato se encuentra en la forma de un derivado de ácido carboxílico.

Más preferentemente, los derivados de carbohidrato son utilizados en la forma de su sal, preferentemente la sal de
20 calcio o sodio, y más preferentemente su sal de sodio.

Los ejemplos no limitativos de los carbohidratos adecuados que cubren los propósitos de la presente invención incluyen los derivados de ácido carboxílico de los siguientes: sacarosa, maltosa, trehalosa, rafinosa, lactosa, fructosa,
25 galactosa, manosa, maltulosa, iso-maltulosa y lactulosa, o

dextrosa. Los agentes de volumen preferidos son los derivados de ácido carboxílico, tales como lactitol, sorbitol, glucosa, galactosa y galactitol, es decir ácido lactobiónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido galacturónico, y ácido galactárico, respectivamente. Estos pueden encontrarse en su forma hidratada o no hidratada (ver tabla 1). Aún más preferentemente, se utiliza ácido lactobiónico (ilustrado en la figura 1), ácido glucurónico, ácido glucónico y ácido lactobiónico, y más preferentemente, en una forma de sal que favorece las interacciones de intermoleculares de azúcar a azúcar. Se prefieren las sales de sodio o calcio. El agente de volumen más preferido es el lactobionato de sodio. Generalmente, los derivados de carbohidrato de ácido carboxílico son utilizados en una concentración (de la mezcla líquida formulada antes de la liofilización) de aproximadamente 80 mM y superiores. Esto proporciona, una estructura aceptable de la torta y asegura la estabilidad de la estructura con el paso del tiempo.

Tabla 1. Carbohidratos y sus derivados carboxílicos y de sal

La tabla 1 muestra que en el campo del estado sólido cristalino, las interacciones de molécula a molécula son más altas (tal y como lo prueba el punto de fusión más alto) para las moléculas iónicas comparadas con las moléculas no iónicas correspondientes.

	Carbohidrato y derivados	Características	Puntos de Fusión
	Lactitol	4-O-β-D-galactopiranosil-D-glucitol	146°C
5	Ácido lactobiónico	ácido 4-O-β-D-galactopiranosil-D-glucónico. Una estructura de lactitol con uno de los alcoholes primarios de la parte de glucitol reemplazados por un ácido carboxílico; creando de esta manera una oportunidad para la Interacción del enlace iónico.	195°C
	Sorbitol o D-glucitol	1,2,3,4,5,6-hexanhexol	110°C
	Ácido glucónico	ácido 2,3,4,5,6-pentahidrox-hexanoico. Una estructura de glucitol con un alcohol primario reemplazado por un ácido carboxílico; creando de este modo una Interacción del enlace iónico.	131°C
	Gluconato de amonio	La sal de amonio es ácido glucónico	154°C
10			
	Glucosa	α-D-glucopiranosas	α: 146°C, β: 148°C
	Ácido Glucurónico	Una glucosa con un alcohol primario reemplazado por un ácido carboxílico, creando de este modo una Interacción de enlace iónico.	165°C
	Monohidrato de galactosa	α-D-galactopiranosas	118°C
15	Monohidrato de ácido galacturónico	Una galactosa con el alcohol primario reemplazado por ácido carboxílico, creando de esta manera una Interacción de enlace iónico.	α: 156°C, β: 166°C
	Galactitol	1,2,3,4,5,6-hexanhexol	188°C
	Ácido Galactárico	Un galactitol con dos alcoholes primarios reemplazados por dos ácidos carboxílicos, creando de este modo dos Interacciones de enlace iónico.	225°C

20 El término "estructura aceptable de la torta" significa cualquiera de, y preferentemente todos los siguientes criterios:

- un volumen de la torta similar al volumen del líquido de partida antes del paso de liofilización;

25

- una torta que tiene mediciones de tamaño similares comparadas con el líquido antes del paso de liofilización. En otras palabras, una torta que exhibe la menor retracción posible en la medición de los tamaños comparados con el
5 líquido inicial antes del paso de liofilización;
- una torta que muestra un aspecto visual homogéneo.

El tamaño de la torta y la medición del volumen se hacen de acuerdo con el procedimiento descrito en la sección
10 de ejemplos, bajo el párrafo 3.2.

Además, una estructura aceptable de la torta también es entendida como que es una torta que no muestra cambio alguno en su forma, tamaño y color, después de haber pasado por una prueba de estabilidad acelerada durante una semana
15 a una temperatura de 37°C, o durante la estabilidad en tiempo real por un período de por lo menos 6 meses, preferentemente de por lo menos un año, y de manera ideal, de por lo menos dos años.

El conservador es seleccionado de antioxidantes, limpiadores de radicales libres y agentes de reducción. Los
20 preferidos son antioxidantes, tales como galatos alquilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido nordihidroguaiarético y los tocoferoles, ácido ascórbico, ácido iso-ascórbico, sales de potasio y sal de sodio de ácido
25 sulfuroso, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido cítrico,

ácido edético, y sus sales, lecitina, ácido tartárico, ácido tiodiprolónico.

El proceso para preparar la combinación antigénica de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo de una manera adecuada utilizando cualquier técnica de liofilización, 5 secado al vacío o secado por rociado, secado por rociado y congelación, utilizada generalmente en el área farmacéutica. Por ejemplo, la técnica de liofilización y los detalles de otros excipientes adecuados, se pueden encontrar en el libro de 10 Cameron et al., "Una Buena Práctica Farmacéutica de Secado por Congelación" ("Good Pharmaceutical freeze-drying Practice"), Interpharm, Buffalo Grove (1997). Por consiguiente, en un aspecto adicional la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una 15 composición antigénica, tal y como aquí se describe, la cual comprende la mezcla de una solución del antígeno que comprende NaCl, un agente de volumen y opcionalmente el regulador y el conservador, sometiendo la mezcla a un paso de liofilización, secado al vacío, o un procedimiento de 20 secado rociado, o secado rociado por congelación. Un proceso preferido de acuerdo con la presente invención, es un proceso de secado por congelación del frasco aunque la evaporación de temperatura ambiente también está comprendida dentro de la presente invención. Dicho proceso 25 comprende el llenado aséptico, en frascos estériles, de una

solución filtrada estéril de la composición antigénica, seguida por la sublimación mediante liofilización. Un tapón de hule estéril de secado por congelación es insertado parcialmente dentro del frasco, y luego el frasco es congelado, es decir, a una temperatura de -195.8°C, a -5°C, preferentemente, entre -80°C y -10°C, y posteriormente secado al vacío en la condición congelada. Después del secado el tapón es insertado completamente antes de sacar el vial de la unidad de liofilización.

10 Un proceso preferido de acuerdo con la presente invención, es un proceso de secado por rociado en el cual las gotitas pequeñas de la composición son obtenidas mediante el bombeado de la composición líquida en una boquilla de rociado, con o sin, la adición coaxial de aire presurizado (o gas inerte). Siendo formadas dichas gotitas en áreas grandemente ventiladas (a una temperatura de entre +20°C y +250°C) de modo que se obtenga el secado rápido por el proceso de evaporación. El polvo seco es obtenido después de la separación de la centrifuga.

20 Otro proceso preferido de acuerdo con la presente invención, es el proceso de secado rociado por congelación y en el cual las gotitas pequeñas de la composición son obtenidas mediante el bombeado de la composición líquida en una boquilla de rociado, con o sin, la adición coaxial de aire presurizado (o gas inerte), siendo formadas dichas gotitas en

25

57

una cámara muy fría (temperatura entre -5°C hasta -195.8°C) de modo que es obtenida la congelación rápida de la gotita. El secado de este material congelado es obtenido después de un proceso de secado por congelación estándar.

5 Otro proceso preferido de acuerdo con la presente invención, es el proceso de secado al vacío. Dicho proceso comprende el llenado aséptico de los frascos estériles con una solución filtrada estéril de la composición. Un tapón de hule estéril de secado por congelación es insertado
10 parcialmente dentro del frasco, y luego se aplica vacío controlado al frasco, de modo que procede la evaporación hasta el secado final. Después del secado la tapa es insertada completamente antes de sacar el frasco de la unidad de secado.

15 El proceso de liofilización o secado es controlado como para asegurar que el nivel residual de humedad en la torta sea inferior al 3%, preferentemente inferior al 2%, más preferentemente de alrededor del 1% o menor. El antígeno encapsulado en el mismo permanecerá biológicamente activo
20 al momento de la administración, es decir, con capacidad de inducir una respuesta inmunológica en el huésped.

Está contemplado que las composiciones de la presente invención serán utilizadas para formular vacunas que contienen antígenos derivados de una amplia variedad de
25 fuentes. Por ejemplo, los antígenos pueden incluir antígenos

60.

humanos, bacterianos, o ácido nucleico viral, patógenos derivados de preparaciones de antígenos o antigénicos, preparaciones antigénicas de antígenos derivadas de tumores, antígenos derivados de huéspedes, incluyendo
5 péptidos GnRH e IgE, proteínas o péptidos producidos de manera recombinante, y proteínas quiméricas de fusión.

De preferencia, las formulaciones de vacuna de la presente invención contienen un antígeno o composición antigénica con capacidad para promover una respuesta
10 inmunológica contra un patógeno humano, cuyo antígeno o composición antigénica es derivada del VIH-1, (tal como, Tat, nef, gp120 ó gp160), el virus de herpes humano, tal como el gD o derivados del mismo, o la proteína inmediata temprana tales como la proteína ICP27 del HSV1, ó HSV2, el
15 citomegalovirus ((especie Humana), (tal como el gB o derivados del mismo), el virus Epstein Barr (tal como el gp350 o derivados del mismo), el virus de Varicela Zoster (tal como gpl, II y IE63), o un virus de hepatitis, tal como el virus de hepatitis B (por ejemplo, antígeno de superficie de hepatitis B
20 o un derivado del mismo), virus de hepatitis A, virus de hepatitis C, y virus de hepatitis E, o de otros patógenos virales, tales como paramixovirus: Virus Respiratorio Sincitial, (tal como proteínas F y G o derivados de los mismos), virus de la parainfluenza, virus del sarampión, virus
25 de las paperas, virus del papiloma humano (por ejemplo,

HPV6, 11, 16, 18, ..), flavivirus (por ejemplo, Virus de la Fiebre Amarilla, Virus del Dengue, virus de encefalitis portada por las garrapatas, Virus de Encefalitis Japonesa), o virus de Influenza (todos los virus vivo o inactivado, el virus de Influenza fragmentado, cultivado en huevos o células MDCK, o células Vero, o los virusomas completos del flu (tal y como los describió R. Gluck, en Vaccine, 1992, 10, páginas 915 a 920), o proteínas purificadas o recombinantes de los mismos, tales como proteínas HA, NP, NA, ó M o combinaciones de las mismas), o derivados de patógenos bacterianos, tales como *Neisseria spp.* incluyendo *N. gonorrhea* y *N. meningitidis* (por ejemplo, polisacáridos capsulares o conjugados de los mismos, proteínas de enlace de transferrina, proteínas de enlace de lactoferrina, PilC, y adhesinas); *S. pyogenes* (por ejemplo, proteínas M o fragmentos de los mismos, proteasa C5A, ácidos lipoteicoicos), *S. agalactiae*, *S. mutans*; *H. ducreyi*; *Moraxella spp.* incluyendo *M. catarrhalis*, también conocido como *Branhamella catarrhalis* (por ejemplo, adhesinas e invasinas de bajo peso molecular); *Bordetella spp.* incluyendo *B. pertussis*, (por ejemplo, pertactina, toxina de pertusis, y derivados de los mismos, hemaglutinina filamentosa, ciclase de adenilato, fimbriae), *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica*; *Mycobacterium spp.*, incluyendo *M. tuberculosis* (por ejemplo, ESAT6, Antígeno 85A, -B, ó -C), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. paratuberculosis*, *M.*

smegmatis; *Legionella spp*, incluyendo *L. pneumophila*;
Escherichia spp, incluyendo *E. coli enterotóxico* (por ejemplo,
 factores de localización, toxinas débiles al calor o derivados
 de los mismos, toxinas estables en el calor o derivados de las
 5 mismas), *E. coli enterohemorrágico*, *E. coli enteropatogénico*
 (por ejemplo, toxina similar a la toxina shiga o derivados de
 la misma); *Vibrio spp*, incluyendo *V. cholera* (por ejemplo,
 toxina del cólera y derivados del mismo); *Shigella spp*,
 incluyendo *S. sonnei*, *S. dysenteriae*, *S. flexnerii*; *Yersinia*
 10 *spp*, incluyendo *Y. enterocolitica* (por ejemplo, una proteína
 Yop), *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*; *Campylobacter spp*,
 incluyendo *C. jejuni* (por ejemplo, toxinas, adhesinas e
 invasinas), y *C. coli*; *Salmonella spp*, incluyendo *S. typhi*, *S.*
paratyphi, *S. choleraesuis*, *S. enteritidis*; *Listeria spp.*,
 15 incluyendo *L. monocytogenes*; *Helicobacter spp*, incluyendo
H. pylori (por ejemplo, ureasa, catalasa, toxina de
 vacuolación); *Pseudomonas spp*, incluyendo *P. aeruginosa*;
Staphylococcus spp., incluyendo *S. aureus*, *S. epidermidis*;
Enterococcus spp., incluyendo *E. faecalis*. *E. faecium*;
 20 *Clostridium spp.*, incluyendo *C. tetani* (por ejemplo, toxinas
 del tétano y derivados de la misma), *C. botulinum* (por
 ejemplo, toxinas del botulino y derivados del mismo), *C.*
difficile (por ejemplo, toxinas de *clostridium* A ó B, y
 derivados de las mismas); *Bacillus spp.*, incluyendo *B.*
 25 *anthracis* (por ejemplo, toxinas de botulino y derivados de los

mismos); *Corynebacterium spp.*, incluyendo *C. diphtheriae*
 (por ejemplo, toxinas de difteria y derivados de las mismas);
Borrelia spp., incluyendo *B. burgdorferi* (por ejemplo, OspA,
 OspC, DbpA, DbpB), *B. garinii* (por ejemplo, OspA, OspC,
 5 DbpA, DbpB), *B. afzelii* (por ejemplo, OspA, OspC, DbpA,
 DbpB), *B. andersonii* (por ejemplo, OspA, OspC, DbpA,
 DbpB), *B. hermsii*; *Ehrlichia spp.*, incluyendo *E. equi* y el
 agente de la Ehrlichiosis Granulocítica Humana; *Rickettsia*
spp., incluyendo *R. rickettsii*; *Chlamydia spp.*, incluyendo *C.*
 10 *trachomatis* (por ejemplo, MOMP, proteínas de enlace de
 heparina), *C. pneumoniae* (por ejemplo, MOMP, proteínas de
 enlace de heparina), *C. psittaci*; *Leptospira spp.*, incluyendo
L. interrogans; *Treponema spp.*, incluyendo *T. pallidum* (por
 ejemplo, las proteínas raras de la membrana exterior), *T.*
 15 *denticola*, *T. hyodysenteriae*; o derivados de parásitos, tales
 como *Plasmodium spp.*, incluyendo *P. falciparum*; *Toxoplasma*
spp., incluyendo *T. gondii* (por ejemplo, SAG2, SAG3, Tg34);
Entamoeba spp., incluyendo *E. histolytica*; *Babesia spp.*,
 incluyendo *B. microti*; *Trypanosoma spp.*, incluyendo *T. cruzi*;
 20 *Giardia spp.*, incluyendo *G. lamblia*; *Leishmania spp.*,
 incluyendo *L. major*; *Pneumocystis spp.*, incluyendo *P. carinii*;
Trichomonas spp., incluyendo *T. vaginalis*; *Schistosoma spp.*,
 incluyendo *S. mansoni*, o derivados de levadura, tales como
Candida spp., incluyendo *C. albicans*; *Cryptococcus spp.*,
 25 incluyendo *C. neoformans*. En un aspecto preferido de la

presente invención, la torta de vacuna que se disuelve rápidamente para la administración oral, no comprende el rotavirus.

Las vacunas bacterianas preferidas comprenden
5 antígenos derivados de *Streptococcus spp.*, incluyendo *S. pneumoniae* (por ejemplo, polisacáridos capsulares y conjugados de los mismos, PsaA, PspA, estreptolisina, proteínas de enlace de collina), y el antígeno de proteína Pneumolisin (Biochem Biophys Acta, 1989, 67, página 1007;
10 Rubins et al., Microbial Pathogenesis, 25 páginas 337 a 342), y los derivados destoxificados mutantes de los mismos (Documentos, WO 90/06951; WO 99/03884). Otras vacunas bacterianas preferidas comprenden antígenos derivados de *Haemophilus spp.*, incluyendo *H. influenzae tipo B* (por
15 ejemplo, PRP y conjugados del mismo), *H. Influenzae*, que no se puede tipificar, por ejemplo, OMP26, adhesinas de alto peso molecular, P5, P6, proteína D y lipoproteína D, y fimbrina y péptidos derivados de fimbrina (Patente Norteamericana No. 5,843,464), o variantes de copias
20 múltiples o proteínas de fusión de los mismos. Otras vacunas bacterianas preferidas comprenden antígenos derivados de *Moraxella Catarrhalis* (incluyendo vesículas de membrana exterior de los mismos, y OMP106 (Documento WO 97/41731)) y de *Neisseria meningitidis B*, (incluyendo las vesículas de
25 membrana exterior de las mismas, y NspA (Documento WO

96/29412).

Los derivados del antígeno de Superficie de la Hepatitis B son bien conocidos en la técnica e incluyen entre otros aquellos antígenos PreS1, PreS2 S establecidos descritos en
5 las Solicitudes de Patentes Europeas EP-A-414 374; EP-A-0304 578, y EP 198-474. En un aspecto preferido la formulación de vacuna de la presente invención, comprende el antígeno del VIH-1, gp120, especialmente cuando es expresado en las células CHO. En una modalidad adicional, la
10 formulación de vacuna de la presente invención comprende el gD2t, tal y como se definió anteriormente.

En una modalidad preferida de la presente invención, las vacunas comprenden un antígeno derivado del Virus del Papiloma Humano (HPV) considerado como el responsable de
15 las verrugas genitales, (HPV 6 ó HPV 11 y otros), y el virus del HPV responsable del cáncer cervical (HPV16, HPV18 y otros).

Las formas particularmente preferidas de la vacuna profiláctica o terapéutica para las verrugas genitales
20 comprenden partículas o capsómeros L1, y con una protección que comprenden uno o más antígenos seleccionados del HPV 6 y HPV 11, las proteínas E6, E7, L1, y L2. Las formas más preferidas de proteína de fusión son: L2E7 descritas en el documento WO 96/26277, y la proteína D(1/3)-E7 descrita en
25 la patente del Reino Unido GB9717953.5 (PCT/EP98/05285).

La vacuna terapéutica o profiláctica preferida para la infección cervical por HPV o cáncer, la composición puede comprender antígenos de HPV 16 ó 18. Por ejemplo, los monómeros del antígeno L1 ó L2 o los antígenos L1 y L2 presentados junto como una partícula similar al virus (VLP) o la proteína L1 presentada solo en una estructura de capsómero VLP. Dichos antígenos y partículas similares al virus y capsómeros, son conocidos de por sí. Ver por ejemplo, los documentos WO94/00152, WO94/20137, WO94/05792, y WO93/02184. Las proteínas tempranas adicionales se pueden incluir solas o como proteínas de fusión, tales como preferentemente E7, E2 ó E5 por ejemplo y las modalidades particularmente preferidas de éstas incluyen un VLP que comprende la proteína de fusión L1E7 (documento WO 96/11272).

Los antígenos del HPV 16 particularmente preferidos comprenden las proteínas tempranas E6 ó E7 o en fusión con una proteína del portador D para formar las fusiones de proteína D - E6 ó E7 del HPV16, o combinaciones de las mismas o combinaciones de E6 ó E7 con L2 (documento WO 96/26277). Alternativamente, las proteínas tempranas de HPV16 ó 18 E6 y E7 pueden ser presentadas en una sola molécula, preferentemente como una fusión de Proteína D-E6/E7. Dicha vacuna puede contener opcionalmente, ya sea proteínas E6 ó E7 o ambas del HPV 18, preferentemente en la

forma de una proteína de fusión D-E6 ó D-E7, o la proteína de fusión D E6/E7.

La vacuna de la presente invención puede comprender adicionalmente antígenos de otras cepas de HPV, 5 preferentemente de las cepas HPV 6, 11, 31, 33, ó 45.

Las vacunas de la presente invención comprenden además antígenos derivados de parásitos que ocasionan la Malaria. Por ejemplo, los antígenos preferidos de *Plasmodia falciparum* incluyen RTS,S y TRAP. La RTS es una proteína 10 híbrida que comprende substancialmente toda la porción de la terminal C de la proteína del circunsporozoite (CS) de *P.falciparum* enlazada por medio de cuatro aminoácidos de la porción preS2 del antígeno de la superficie de la Hepatitis B al antígeno de la superficie (S) del virus de la hepatitis B. Su 15 estructura completa se describe en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/EP92/02591, publicada bajo el Número de documento WO 93/10152, que reclama la prioridad de la solicitud de patente del Reino Unido No. 9124390.7. Cuando es expresada en el RTS de la levadura, es producida como 20 una partícula de lipoproteína, y cuando es co-expresada con el antígeno S del HBV produce una partícula mezclada conocida como RTS,S. Los antígenos del TRAP se describen en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/GB89/00895, publicada bajo el documento WO 90/01496. Una modalidad 25 preferida de la presente invención, es una vacuna contra la

Malaria en donde la preparación antigénica comprende una combinación de antígenos RTS,S y TRAP. Otros antígenos de la *plasmodia* que son candidatos probables para ser componentes de una vacuna de etapas múltiples para la

5 Malaria, son *P. falciparum* MSP1, AMA1, MSP3, EBA, GLURP, RAP1, RAP2, Secuestrina, PfEMP1, Pf332, LSA1, LSA3, STARP, SALSA, PfEXP1, Pfs25, Pfs28, PFS27/25, Pfs16, Pfs48/45, Pfs230 y sus análogos en el *Plasmodium spp.*

Las formulaciones también pueden contener un antígeno

10 anti-tumor y ser útiles para los cánceres de tratamiento Inmunoterapéutico. Por ejemplo, la formulación adyuvante encuentra utilidad en antígenos de rechazo al tumor, tales como aquellos para los cánceres de la próstata, mama, colorectal, pulmón, pancreático, renal o melanoma. Los antígenos

15 de ejemplo incluyen MAGE 1 y MAGE 3, y otros antígenos MAGE para el tratamiento del melanoma, PRAME, BAGE, ó GAGE (Robbins and Kawakami, 1996, Current Opinions in Immunology 8, páginas 628 a 636; Van den Eynde et al., International Journal of Clinical & Laboratory Research

20 (presentada en 1997); Correale et al. (1997), Journal of the National Cancer Institute 89, página 293. Indudablemente estos antígenos son expresados en un amplio rango de tipos de tumores, tales como melanoma, carcinoma de pulmón, sarcoma y sarcoma de la vejiga. Otros Antígenos Específicos

25 del tumor, Incluyen pero no están restringidos a, el antígeno

específico de la Próstata (PSA) ó Her-2/neu, KSA (GA733), MUC-1, PRAME, el antígeno carcinoembrionario (CEA), PSCA (PNAS 95(4), páginas 1735 a 1740 1998), PSMA, P501S (sequence ID no 113 del documento Wo98/37814) también
5 conocido como PS108 o prostelna (documento WO 98/50567). Otro antígeno del tumor es la prostasa, una proteasa de serina específica de la próstata (similar a la tripsina), que se describe en la publicación de Ferguson, et al. en (Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 1999, 96, páginas 3114 a 3119) y en las
10 Solicitudes de Patente Internacionales Nos. WO 98/12302 (y también la patente concedida No. US 5,955,306 correspondiente), el documento WO 98/20117 (y también las patentes concedidas US 5,840,871 y US 5,786,148 correspondientes), (calicreina específica de la próstata) y el
15 documento WO 00/04149 (P703P). Se conocen otros antígenos específicos de la próstata por el documento Wo98/37418, y el documento WO/004149. Otro antígeno es el STEAP PNAS 96 páginas 14523 a 14528 7 a 12, 1999. Otros antígenos asociados con tumores útiles en el contexto de
20 la presente invención incluyen: Plu-1 J Biol. Chem 274 (22) páginas 15633 a 15645, 1999, HASH-2 (documento WO 01/62778), Cripto (Salomón et al Bloessays 199, 21 páginas 61 a 70, la Patente Norteamericana No. 5654140). Criptina Patente Norteamericana No. 5 981 215.
25 Adicionalmente, los antígenos particularmente importantes

para las vacunas en la terapia del cáncer comprenden también tirosinasa y survivina.

Otros antígenos específicos del tumor son adecuados para utilizarlos en la presente invención e incluyen, pero no
5 están restringidos a gangliosidos específicos del tumor, tales como GM2, y GM3 o conjugados de los mismos a proteínas portadoras y dicho antígeno puede ser una hormona auto péptida, tal como una hormona de liberación de hormona de
10 Gonadotrofina de longitud total (GnRH, documento WO 95/20600), un péptido largo de 10 aminoácidos cortos, útiles en el tratamiento de muchos cánceres y en la inmunocastración.

Está previsto que las composiciones de la presente invención serán utilizadas para formular vacunas que
15 contienen antígenos derivados de *Borrelia sp.*. Por ejemplo, los antígenos pueden incluir ácido nucleico, un antígeno derivado de un patógeno, o preparaciones antigénicas, proteínas o péptidos producidos de manera recombinante, proteínas de fusión quimérica. En particular, el antígeno es
20 OspA. La OspA puede ser una proteína completamente madura en una forma lipídica en virtud de la célula huésped (*E.Coli*) denominada (Lipo-OspA) y un derivado no lipídico. Dichos derivados no lipídicos incluyen la proteína de fusión NS1-OspA no lipídica la cual tiene los primeros 81
25 aminoácidos en la terminal-N de la proteína no estructural

(NS1) del virus de la Influenza, y la proteína OspA completa, y otra, MDP-OspA es una forma no ilpdada de 3 aminoácidos adicionales de la terminal-N portadores de la OspA.

Las vacunas de la presente invención pueden ser
5 utilizadas para la profilaxis o la terapia de la alergia. Dichas vacunas comprenderían alérgenos específicos (por ejemplo, Der p1) y antígenos alergénicos no específicos (por ejemplo, péptidos derivados del IgE humano, que incluyen pero no están restringidos al decapeptido (Patente Europea EP 0 477
10 231 B1)).

Al momento del uso antes de la administración, las composiciones de acuerdo con la presente invención son generalmente reconstituidas en un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de los diluyentes
15 farmacéuticamente aceptables incluyen agua y solución salina. La reconstitución de la composición o la vacuna, de preferencia se hace justamente antes de la administración de la composición al paciente. Preferentemente, el tiempo de disolución de la torta es menor de 10 segundos, más
20 preferentemente menor de 5 segundos, preferentemente menor de 3 segundos y aún más preferentemente menor de 1 segundo.

En algunas modalidades de la presente invención, los antígenos serán formulados con un vehículo farmacéutico.
25 Los vehículos farmacéuticos adecuados para utilizarlos en la

vacuna de acuerdo con la presente invención, incluyen aquellos conocidos en la técnica como que son adecuados para la administración oral, especialmente para los niños.

También puede ser provechoso formular el virus de la presente invención en vehículos basados en lípidos, tales como virosomas o liposomas, en emulsiones de agua en aceite o con partículas del vehículo.

Los inmunoestimulantes adicionales que pueden ser incluidos de manera ventajosa son derivados de saponina, tales como QS21, y el lípido monofosforilo A, en particular el lípido monofosforilo A 3-de-O-acilado (3D-MPL). Las saponinas purificadas como adyuvantes se describen en el documento WO 98/56415. Las saponinas y el lípido monofosforilo A pueden ser empleados por separado o en combinación (por ejemplo, documento WO 94/00153) o pueden ser formulados en sistemas adyuvantes junto con otros agentes. El 3D-MPL es un adyuvante bien conocido fabricado por Ribi Immunochem, de Montana y su fabricación se describe en la patente GB 2122204.

El hidróxido de aluminio es un componente particularmente preferido de una composición de vacuna de acuerdo con la presente invención.

De manera conveniente, una solución de la composición antigénica de acuerdo con la presente invención y obtenida después de la reconstitución es una solución isotónica. En

una modalidad preferida, el pH de la composición de la presente invención es desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10, preferentemente de aproximadamente 7 hasta aproximadamente 9. La composición antigénica de la presente invención cuando es reconstituida es administrada en la mucosa o parenteralmente, de preferencia parenteralmente, y más preferentemente mediante una inyección intravenosa, subcutánea, o intramuscular. Sin embargo, se pueden prever formulaciones tales que de ser necesario, se puedan administrar en otra forma de dosificación asociada (por ejemplo, rociados nasales y otras formas de mucosas).

Las composiciones de acuerdo con la presente invención cuando son para la administración parenteral, pueden ser empacadas en aparatos adaptados de manera conveniente para la aplicación farmacéutica, por ejemplo, jeringas, frascos o ampollitas, de modo que la adición del diluyente o vehículo permita la preparación en el sitio de una solución acuosa del ingrediente activo en una forma adecuada para la administración inmediata al paciente. Dichos aparatos forman un aspecto adicional de la presente invención. Cuando son para la administración en la mucosa, las formulaciones liofilizadas o secas pueden ser proporcionadas de manera conveniente en la forma de tabletas en un empaque blister farmacéutico.

En otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende una bacteria o virus vivo atenuado, o un vector viral o bacteriano vivo, en donde la composición es un sólido liofilizado o un sólido seco de acuerdo con la presente invención, con capacidad para la disolución inmediata cuando es administrado al paciente.

Las vacunas de la presente invención pueden ser formuladas y administradas mediante técnicas conocidas, utilizando una cantidad adecuada del virus vivo para producir la protección efectiva contra la infección, sin los efectos laterales adversos importantes de las vacunas típicas. Una cantidad adecuada del virus vivo será generalmente entre 10^4 y 10^7 ffu por dosis. Una dosis típica de vacuna puede comprender de 10^5 a 10^6 ffu por dosis y puede ser administrado en varias dosis por un período de tiempo, por ejemplo, en dos dosis administradas con intervalos de dos meses. Sin embargo, se pueden obtener beneficios teniendo más de 2 dosis, por ejemplo, un régimen de dosis de 3 ó 4, particularmente en los países en desarrollo. El intervalo entre las dosis puede ser un período mayor o menor de dos meses. Una cantidad óptima del virus vivo para un régimen de una sola dosis o para un régimen de dosis múltiples y una programación óptima para las dosis, puede ser asegurada mediante los estudios estándar que comprenden la observación de los títulos del anticuerpo y otras respuestas

en los sujetos.

La cantidad de proteína en cada dosis de vacuna es seleccionada como una cantidad, la cual induce una respuesta inmunoprotectora sin los efectos laterales adversos importantes en las vacunas típicas. Dicha cantidad variará dependiendo de cual inmunogén específico es empleado y como está presentado. Generalmente, se espera que cada dosis comprenderá de 1 a 1000 µg de proteína, preferentemente de 1 a 500 µg, preferentemente de 1 a 100 µg, y más preferentemente de 1 a 50 µg. Una cantidad óptima para una vacuna particular puede ser asegurada mediante estudios estándar que comprenden la observación de las respuestas inmunológicas apropiadas en los sujetos. Después de la vacunación inicial, los sujetos pueden recibir una o varias inmunizaciones de apoyo separadas adecuadamente.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplo I

20 **Concentración máxima de regulador $\text{PO}_4\text{-NaCl}$ que proporciona una torta liofilizada aceptable, utilizando azúcares de liofilización estándar**

1.1 Introducción

Se presentaron varias concentraciones del regulador de fosfato (PO_4)/NaCl a un ciclo de liofilización estándar.

74

El regulador de Fosfato – NaCl fue comparado con un regulador de fosfato simple libre de NaCl).

En esas preparaciones, las concentraciones fueron ajustadas con el objeto de tener una presión iso-osmótica comparable en cada regulador para una dilución similar (incluyendo la contribución de la presión osmótica del carbohidrato). En todas las tablas que se presentan a continuación, se reporta la concentración presente en la formulación final justamente antes del paso de liofilización.

10

3

8

6

4

2

15

1

5

PO ₄ / NaCl	PO ₄
8 / 120 mM	120 mM
6 / 90 mM	90 mM
4 / 60 mM	60 mM
2 / 30 mM	30 mM
1 / 15 mM	15 mM

1.2. Resultados

El aspecto de la torta es evaluado de acuerdo con los criterios que se encuentran enumerados en el Ejemplo 3.2.

20

1.2.1. Composiciones de sacarosa (3.15%)

8

4

2

1

25

5

77

75

5

PO ₄ / NaCl	mOma / Kg	torta en t = 0	torta en t = 1W 37°C	torta en t = 2W 37°C	Resultados
8-120mM	297	no torta	no torta	no torta	Falló
6-90mM	288	no torta	no torta	no torta	Falló
4-60mM	204	retractada	Retractada	Retractada	Falló
2-30mM	153	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa
1-15mM	124	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa

10

PO ₄	mOma / Kg	torta en t = 0	torta en t = 1W 37°C	torta en t = 2W 37°C	Resultados
120mM	352	ligeramente retractada	retractada	retractada	Falló
90mM	299	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa
60mM	218	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa
30mM	160	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa
15mM	127	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa

15

1.2.2. Composiciones de maltosa (3.15%)

20

PO ₄ -NaCl	mOam / kg	torta T = 0	torta T=1W37°C	torta T=2W37°C	Resultados
8-120mM	299	no torta	no torta	no torta	Falló
6-90mM	267	retractada	retractada	retractada	Falló
4-60mM	206	retractada	retractada	retractada	Falló
2-30mM	145	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa
1-15mM	113	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa

25

78

26

5

PO ₄	mOsm / kg	torta T = 0	torta T=1W37°C	torta T=2W37°C	Resultados
120mM	334	ligeramente retracteda	retracteda	retracteda	Falló
90mM	272	ligeramente retracteda	retracteda	retracteda	Falló
60mM	215	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	Pasa
30mM	153	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	Pasa
15mM	117	torta agradable	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	Pasa

1.2.3. Composiciones de trehalosa (3.15%)

10

PO ₄ -NaCl	mOsm / kg	torta T = 0	torta T=1W37°C	torta T=2W37°C	Resultados
8-120mM	312	no torta	no torta	no torta	Falló
6-90mM	265	no torta	no torta	no torta	Falló
4-60mM	204	retracteda	retracteda	retracteda	Falló
2-30mM	142	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	Pasa
1-15mM	112	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	Pasa

15

PO ₄	mOsm / kg	torta T = 0	torta T=1W37°C	torta T=2W37°C	Resultados
120mM	326	retracteda	retracteda	retracteda	Falló
90mM	263	retracteda	retracteda	retracteda	Falló
60mM	215	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	Pasa
30mM	146	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	Pasa
15mM	111	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	ligeramente retracteda	Pasa

20

25

2x

1.2.4. Composiciones de rafinosa (3.15%)

5

PO ₄ -NaCl	mOsm / kg	torta T = 0	torta T=1W37°C	torta T=2W37°C	Resultados
8-120mM	288	no torta	no torta	no torta	Falló
6-90mM	232	retractada	retractada	retractada	Falló
4-60mM	168	ligeramente retractada	retractada	retractada	Falló
2-30mM	111	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa
1-15mM	70	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa

10

PO ₄	mOsm / kg	torta T = 0	torta T=1W37°C	torta T=2W37°C	Resultados
120mM	288	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa
90mM	231	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa
60mM	173	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa
30mM	118	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa
15mM	80	ligeramente retractada	ligeramente retractada	ligeramente retractada	Pasa

15

1.2.5. Conclusiones

La presencia del fosfato (PO₄)/NaCl en la fórmula no es compatible con la liofilización. Indudablemente, la estructura de la torta resultante no es aceptable cuando se utiliza una concentración mayor de 2 mM de PO₄/30 mM de NaCl. La sacarosa, maltosa, trehalosa, y rafinosa dan los mismos resultados que cuando se utiliza el regulador PO₄/NaCl.

El NaCl es claramente responsable de los malos resultados durante la liofilización. Indudablemente, se pueden

80

alcanzar concentraciones mucho más altas que el regulador PO_4 (libre de NaCl):

- hasta 120 mM de PO_4 con rafinosa
- hasta 90 mM de PO_4 en sacarosa
- 5 - hasta 60 mM de PO_4 para maltosa y trehalosa

1.3. Vista artística de la adaptación molecular de la sacarosa

La figura 2 muestra una vista artística de la adaptación molecular amorfa de la sacarosa en ausencia de NaCl . Las
10 moléculas de agua restantes no se muestran.

La estructura de la torta liofilizada está constituida esencialmente en las interacciones moleculares de "sacarosa a sacarosa". Esas interacciones intermolecular son los resultados de la orientación molecular, la conformación
15 molecular y los radios atómicos de los átomos constituyentes.

Debido a la estructura amorfa (alto grado de desorden entre las moléculas), las interacciones intermoleculares son más débiles comparadas con aquellas que se encuentran
20 generalmente en una estructura cristalina (alto grado de orden entre las moléculas).

A modo de comparación, la figura 3 muestra una vista artística de la adaptación molecular amorfa de aproximadamente 90 mM de sacarosa en la presencia de 60
25 mM de NaCl . Las moléculas de agua restantes no se

79

muestran.

Las interacciones moleculares de "sacarosa a sacarosa" son perturbadas por la Interacción iónica del cloruro de sodio. Los resultados experimentales mostraron en el Ejemplo I, que la presencia del NaCl disminuye las interacciones intermoleculares de "azúcar a azúcar".

Ejemplo II

Evaluación de varios carbohidratos (o excipientes) que conducen a una torta liofilizada aceptable en una concentración fija determinada de PO₄ (4mM) - NaCl (60mM).

El valor objetivo para estos experimentos ha sido establecido en una concentración de PO₄ (6mM) - NaCl (60mM), una concentración de NaCl la cual, como se muestra en el ejemplo I, conduce a una estructura Inaceptable de la torta liofilizada y la cual se alcanzó con frecuencia en una solución antigénica final después de la purificación.

Experimento 1

Consolidación de la estructura de la torta utilizando moléculas de carbohidrato que exhiben una función carboxílica, además de la sacarosa convencional.

El ácido lactobiónico se ilustra en la figura 1.

Sacarosa	PO ₄ / NaCl	Derivado de carbohidrato	mM	Torta	Torta en 1 w 37°C	Resultados
2.08%	4 mM / 60 mM	Lactobionato de Ca-	9.8 mM	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa

25

□

82

Experimento 2

Consolidación de la estructura de la torta utilizando moléculas de carbohidratos que exhiben una función carboxílica, en ausencia de sacarosa.

5 Por lo tanto, en la serie de lactobionato, la naturaleza de la sal (Na, Ca, o contra-ión Tris) juega un rol importante en las interacciones de "azúcar a azúcar". Esta molécula tris es más grande (comparada con el Na), y por lo tanto, está empujando las moléculas de "carbohidrato" lejos entre ellas, reduciendo la interacción de "azúcar a azúcar" (comparada con el Na).

En concentraciones fijas de NaCl:

15

PO ₄ / NaCl	Derivado de carbohidrato	ml de carbohidrato	Torta en T = 0	Torta en 1 w 37°C	Resultados
4mM / 80mM	Lactobionato de Na	87	OK	OK	Pasa
4mM / 80mM	Lactobionato de Ca	87	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa

En concentraciones decrecientes de NaCl:

20

PO ₄ / NaCl	Derivado de carbohidrato	ml de carbohidrato	MOsm kg	Torta en T = 0	Torta en 1 w 37°C	Resultados
4mM / 80mM	Lactobionato de Na	87	242	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa
4mM / 80mM	Lactobionato de Na	80	251	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa
0.8mM / 12mM	Lactobionato de Na	70	143	Torta OK	Torta OK	Pasa
1.8mM / 24mM	Lactobionato de Na	70	175	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa
2.4mM / 36mM	Lactobionato de Na	70	197	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa
3.2mM / 48mM	Lactobionato de Na	70	219	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa: Límite

25

81

Experimento 3

Consolidación de la estructura de la torta utilizando moléculas de carbohidratos que exhiben una función carboxílica, utilizando diferentes derivados de ácido carboxílico de carbohidratos.

10

15

PO ₄ / NaCl	Derivado de carbohidrato	mM de sal Na de carbohidrato	MOsm m/kg	Torta en T = 0	Torta en 7 w 37°C	Resultados
4mM / 60mM	Galacturónico	90 mM	272	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa
4mM / 60mM	Galacturónico	85mM	265	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa
4mM / 60mM	Galacturónico	80mM	254	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Límite
4mM / 60mM	Galacturónico	80mM	254	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa
4mM / 60mM	Lactoblónico	100mM	280	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa
4mM / 60mM	Lactoblónico	95mM	268	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa
4mM / 60mM	Lactoblónico	90mM	263	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Límite
4mM / 60mM	Lactobionato de Na-	92mM	277	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa
4mM / 60mM	Galacturonato de Na-	92mM	247	Ligeramente retracteda	Ligeramente retracteda	Pasa

16

Ejemplo III

Material y Métodos

20

1. Preparación de la composición antigénica

Se prepara una mezcla a granel formulada mediante la adición aséptica y el mezclado paso por paso sucesivamente de las cantidades correctas de agua estéril, la solución de carbohidrato concentrada estéril, soluciones de regulador concentradas estériles, soluciones de sal concentradas

25

84

estériles y soluciones de antígeno concentrado estéril.

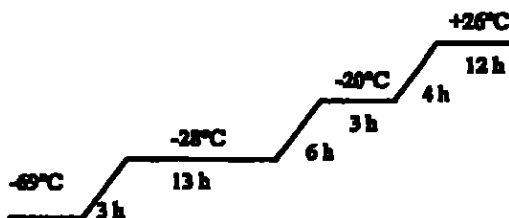
La mezcla a granel formulada es distribuida en frascos para la liofilización (generalmente frascos de vidrio con 3 ml de silicona llenados con 0.5 ml de la fórmula al granel).

- 5 El tapón de hule de liofilización es colocado en los frascos (parcialmente cerrados).

2. Liofilización

- Los frascos que contienen (0.5 ml) de la vacuna formulada fueron colocados dentro de un liofilizador previamente enfriado (temperatura -69°C), (Martín-Christ o
- 10 Usifroid), mientras que las condiciones de liofilización fueron monitoreadas ajustadas con el objeto de seguir tan cerca como sea posible la siguiente curva de temperatura en el tiempo:

15



- 20 Al final del proceso al vacío, los frascos fueron cerrados empujando el tapón completamente.

Entonces el tapón es sellado mediante cápsulas de aluminio.

- Los frascos liofilizados son almacenados a una
- 25 temperatura de $+4^{\circ}\text{C}$ hasta el análisis o utilización.

3. Inspección del aspecto de la torta

3.1. Estabilidad acelerada a una temperatura de 37°C

Diez frascos liofilizados de cada formulación son colocados por un período de una semana en un horno ventilado regulado a una temperatura de 37°C, y luego son almacenados a una temperatura de +4°C. Luego es inspeccionada la torta.

3.2. Inspección de la torta

Las tortas liofilizadas son inspeccionadas visualmente justamente después de la liofilización y después de la prueba de estabilidad acelerada (7 días a una temperatura de 37°C).

El porcentaje de retracción es estimado mediante la medición del tamaño de las tortas y clasificado de acuerdo con una de las diferentes categorías:

- **Retractado** significa que el tamaño inicial de la torta (altura o diámetro) es reducido por lo menos en un 20%.
- **Ligeramente retractado** significa que el tamaño inicial de la torta (altura o diámetro), es un reducido de un factor máximo del 20%.
- **Pasa** significa que el tamaño inicial de la torta (altura o diámetro) es reducido no más del 20% justamente después de la liofilización, y también después de 1 semana a una temperatura de 37°C, y también que no ocurrió un cambio de color después de 1 semana a una temperatura de 37°C.

- **Falla** significa que el tamaño inicial de la torta (altura o diámetro) es reducido por lo menos en un 20% justamente después de la liofilización y que después de 1 semana a una temperatura de 37°C, o que el cambio de color ha ocurrido después de 1 semana a una temperatura de 37°C.

La medición del lado de la torta se hace aplicando una regla graduada en el fondo de los frascos, y midiendo el diámetro de la torta (o altura) a través del vidrio.

4. Reguladores

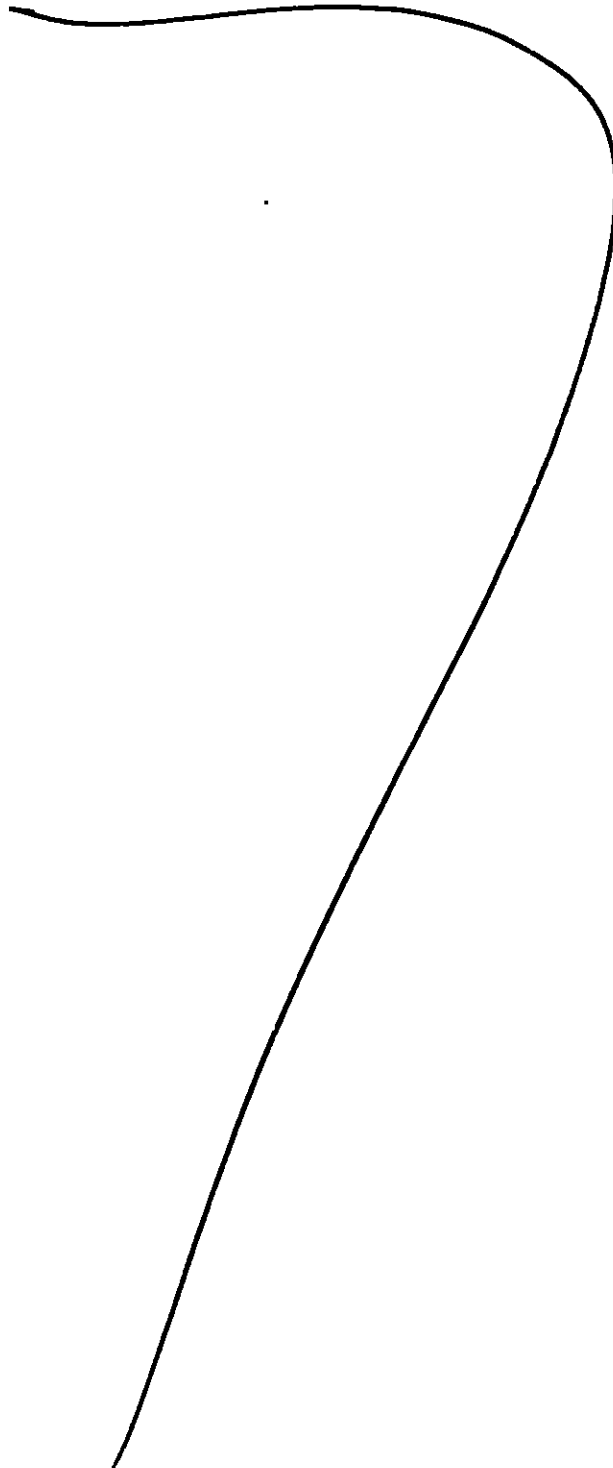
- 10 Regulador fosfato NaCl también conocido domésticamente como el "Fosfato 10-150" es seleccionado debido a que la mayor parte de los antígenos son purificados en este regulador. Se debe de señalar que utilizamos una combinación de NaH_2PO_4 + K_2HPO_4 . El valor del pH
15 seleccionado es obtenido pesando la proporción correcta de $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$. Por lo tanto, no se utilizó HCl ó NaOH para ajustar el pH del regulador.

- Cantidades decrecientes: 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, y 0.05 ml de regulador, son utilizadas durante la formulación. Siendo
20 siempre el volumen de llenado final de 0.5 ml.

- El regulador de fosfato libre de NaCl es seleccionado para ser comparado con el regulador de fosfato-NaCl. Iniciando con 150mM de la solución, se utilizaron durante la formulación cantidades decrecientes: de 0.4, 0.3, 0.2, 0.1 y
25 0.05 ml de regulador.

Presión osmótica

Las mediciones se llevaron a cabo en un osmómetro de uno a diez Tipo Friske.



REIVINDICACIONES

1. Una composición antigénica adecuada para el secado por congelación, secado rociado, secado rociado por congelación, o secado al vacío que comprende un antígeno
5 dentro de un medio acuoso, un carbohidrato y opcionalmente un conservador, caracterizado porque el carbohidrato se encuentra en la forma de un derivado el cual exhibe porciones ácidas y en donde el medio acuoso comprende una concentración de NaCl superior a 15mM.
- 10 2. Una composición antigénica tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque el carbohidrato se encuentra en la forma de su derivado de ácido carboxílico.
3. Una composición antigénica tal y como se describe en la reivindicación 2, caracterizada porque el derivado
15 carboxílico es seleccionado de la lista consistente de ácido lactoblónico, ácido glucónico, ácido glucorónico, ácido galacturónico, y ácido galactárico.
4. Una composición antigénica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3,
20 caracterizado porque el medio acuoso contiene una concentración de NaCl de por lo menos 30 mM.
5. Una composición antigénica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, la cual se encuentra en la forma secada por rociado, secada al vacío o
25 secada por congelación.

6. Una composición antigénica tal y como se describe en la reivindicación 5, la cual se encuentra en la forma reconstituida.

7. Una composición antigénica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6, caracterizada porque la composición reconstituida comprende un adyuvante.

8. Una composición antigénica tal y como se describe en la reivindicación 7, caracterizada porque el adyuvante es seleccionado a partir de: emulsión de aceite en agua, 3D-MPL, CpG, QS21 o una mezcla de dos o más de los mismos.

9. Una composición antigénica tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8, caracterizada porque el antígeno o composición antigénica es derivado del grupo consistente de: Virus de Inmunodeficiencia Humana, virus de Varicela Zoster, Virus de Herpes Simple del tipo 1, virus de Herpes Simple del tipo 2, citomegalovirus Humano, virus del Dengue, virus de la Hepatitis A, B, C ó E, virus Sincitial Respiratorio, virus de papiloma humano, virus de Influenza, Hib, virus de Meningitis, *Salmonella*, *Neisseria*, *Borrelia*, *Chlamydia*, *Bordetella*, *Plasmodium* o *Toxoplasma*, decapeptido de stanworth; o antígenos asociados con un Tumor (TMA), MAGE, BAGE, GAGE; MUC-1, Her-2 neu, LnRH, CEA, PSA, KSA, ó PRAME, Cripto, HASH2, prostasa, y

proteína.

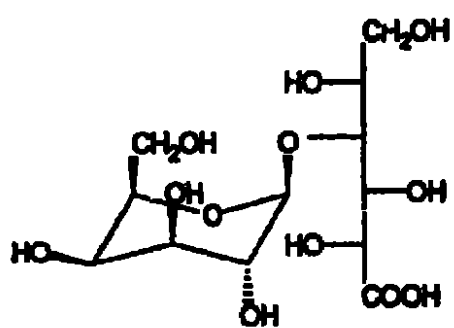
10. Un proceso para la preparación de una composición antigénica tal y como se describe en las reivindicaciones de la 1 a la 4, el cual comprende mezclar los 5 ingredientes de la composición y someter la mezcla a un procedimiento de liofilización, secado al vacío o secado rociado.

11. Un proceso para la preparación de una composición antigénica tal y como se describe en la 10 reivindicación 4, que comprende la mezcla de los ingredientes de la composición y ya sea la congelación de los mismos y el secado de la mezcla congelada, o el rociado de los mismos.

15

20

Figura 1.



ácido Lactobionico

Figura 2.

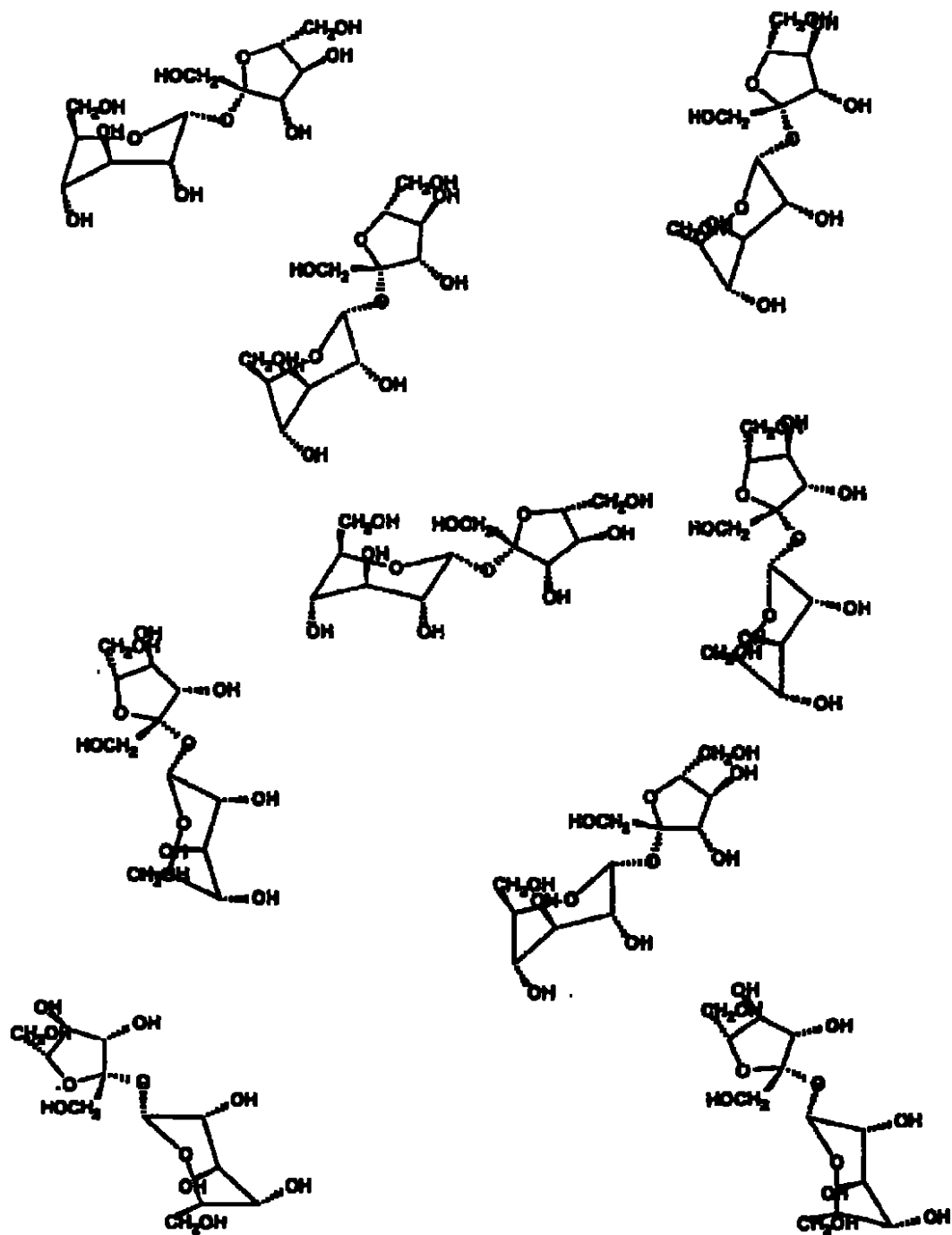
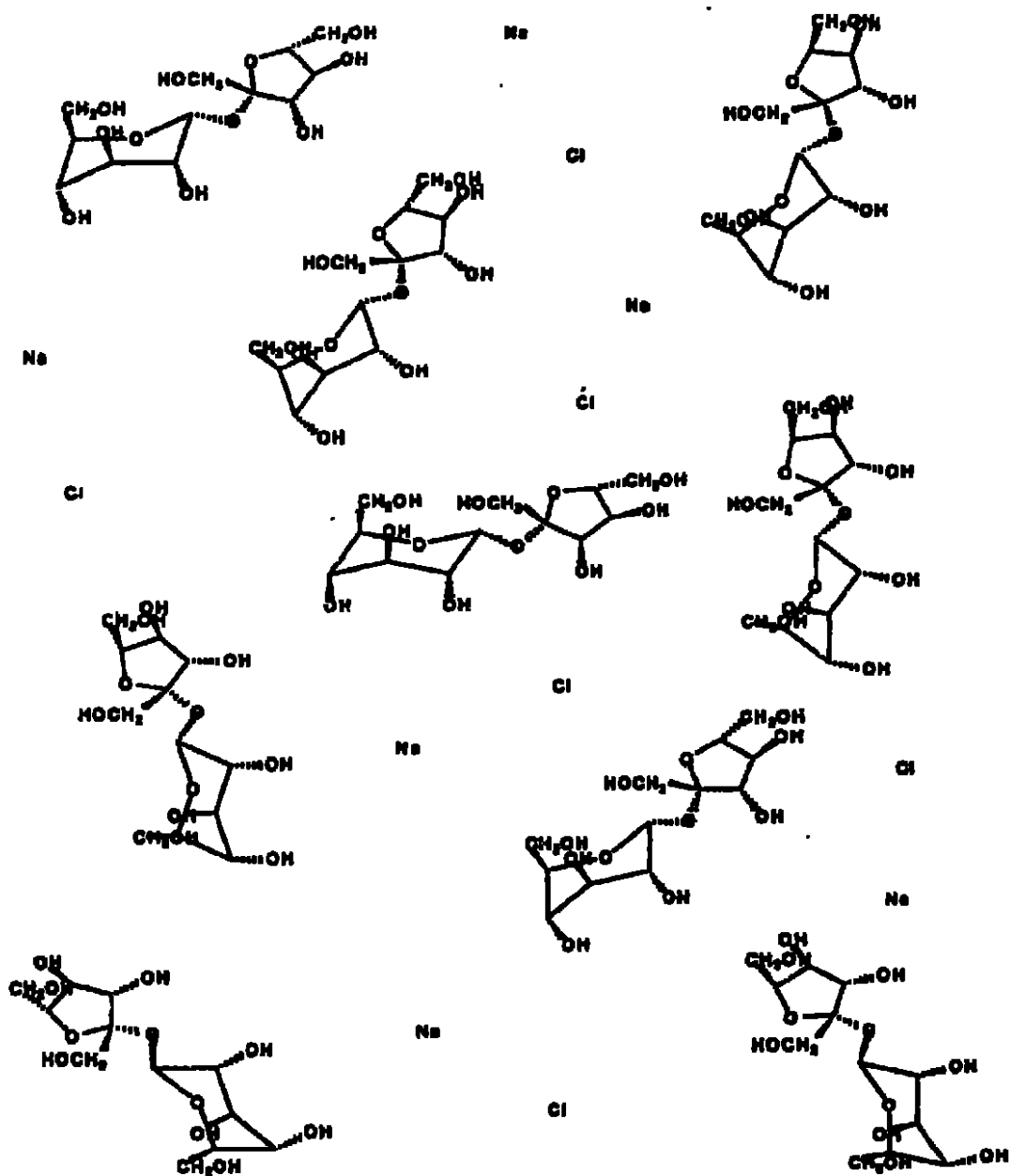


Figura 3.





**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- | | |
|---|--|
| ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente | ☒ 1 |
| ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | ☒ 1 |
| ◆ Descripción de la invención | ☒ 45 |
| ◆ Dibujos de ser estos pertinentes | ☒ 92 |
| ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas | ☒ 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



43

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 96

2020
Bogotá, D.C.,Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Oficio N° 12381

ASUNTO:	Radicación N°	05-12153
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/009010
	Fecha inicio fase nacional	13/03/2005
	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:

- Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- 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 486/00.

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.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha, 11 MAR. 2005 Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

202027

Conmutador: 382 0840

Fax: 350 5220

E-mail: info sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia