

242
240

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicador : 00007256 00000002
Fecha (ARM): 2005-04-19 16:37:00
Tracite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REQUERIDA
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: ::

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

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

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 1 de Abril 2005..

2. Con el fin de dar respuesta al requerimiento arriba mencionado y estando dentro del término legal, me permito presentar a ese Despacho los documentos que acreditan el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo, debidamente apostillados y junto con su Traducción Oficial No. 091/05, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 338218 de 16 de Marzo de 2005.

3. Así mismo, por medio del presente escrito anexo me permito presentar a usted, el documento completo del Reporte de Examen Preliminar Internacional junto con el juego de reivindicaciones modificadas, expedido el 17 de Marzo de 2005, correspondientes a la Solicitud Internacional número PCT/EP2003/008571, actualmente en

213
241

trámite de Fase Nacional en ese Despacho, bajo el número de la referencia.

Llamo la atención de ese Despacho al hecho de que **este nuevo juego de reivindicaciones que se anexa al presente escrito, es el que debe ser tenido en cuenta para el trámite de la presente solicitud en Fase Nacional.**

En relación con las anteriores modificaciones, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que las mismas **no amplían** de manera alguna el alcance de la presente Invención, toda vez que éstas simplemente obedecen a distinguir de manera más clara y precisa el objeto revelado por la presente invención.

4. Por otro lado, por medio del presente escrito me permito informar a ese Despacho que es deseo del solicitante modificar el nombre del Inventor Karine Goraj por **Carine Goraj**, con el fin de subsanar un error de transcripción cometido en el momento de la presentación de la solicitud en Fase Internacional. En consecuencia, anexo me permito presentar a usted, documento de Notificación de Registro de Cambio de Nombre del Inventor, correspondiente a la Solicitud Internacional número PCT/EP2003/008571, actualmente en trámite de Fase Nacional en ese Despacho, bajo el número de la referencia.

5. Anexo me permito presentar:

(a) Recibo número 05-24,349 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación;

(b) Formulario único de correcciones y modificaciones;

244
242

(c) Copia del extracto de la solicitud en sus dos formas para su publicación y de la tarjeta de propletarlo, **que reemplazan las originalmente presentadas**, en las cuales se ha realizado la modificación del nombre del Inventor expuesta anteriormente; y

(d) Copia de las páginas 147 a 168 del capítulo reivindicatorio **que reemplaza aquel presentado originalmente**, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor SuperIntendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

245
243

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 091/05 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 15 DE MARZO DE 2005 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de cesión conferido en inglés y español por (1) François-Xavier Jacques BERTHET, (2) Ralph BIEMANS, (3) Philippe DENOEL, (4) Christiane FERON, (5) Carine GORAJ, (6) Jan POOLMAN y (7) Vincent WEYNANTS, quienes declaran ceder a la sociedad GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., una compañía organizada bajo las leyes de Bélgica, domiciliada en Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica, todos sus derechos, título e intereses sobre su invención tal como describe: COMPOSICIONES DE VACUNA DE NEISSERIA QUE COMPRENDE UNA COMBINACIÓN DE ANTIGENOS, en lo que concierne a la República de Colombia.

Firma ilegible de Ralph BIEMANS, Philippe DENOEL, Christiane FERON, Carine GORAJ, Jan POOLMAN y Vincent WEYNANTS, los días 10, 11 y 14 de febrero de 2005.

Legalización de la firma de Philippe DENOEL, Ralph BIEMANS, Christiane FERON, Carine GORAJ, Vincent WEYNANTS y Jan POOLMAN por el Señor Dominique Vinel, Notario en Rixensart, Genval. Dado en Rixensart, el 15 de febrero de 2005.

Sello: Dominique Vinel, Notario en Rixensart (Genval)

091/05

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Ces. Minjusticia No. 2680/91

246
244

APOSTILLA

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

1. - País: Bélgica

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Vinel Dominique
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de Notario en Rixensart

CERTIFICADO

5. - En Bruselas 6. - El 16 de febrero de 2005
7. - Por el Servicio público federal de Relaciones Exteriores, Comercio exterior y
Cooperación para el Desarrollo
8. - Bajo el número **9805050216185638**
9. - Sello: Servicio público federal de Relaciones Exteriores, Comercio exterior y
Cooperación para el Desarrollo
10. - Firma ilegible de A. VERFAILLE.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina
para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 091/05.

Traductor: Jean-Jacques Turpin

Bogotá, D.C., 15 de marzo de 2005.

Traducción Oficial No. 091/05
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

338218

Jean Turrin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR 16 A 10:57

UCC
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

247
245

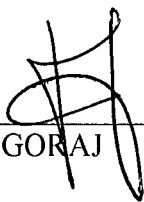
ASSIGNMENT	CESION
I/We, Francois-Xavier Jacques BERTHET, Ralph BIEMANS, Philippe DENOEL, Christiane FERON, Carine GORAJ, Jan POOLMAN and Vincent WEYNANTS By means of this document assign to: GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. a company organized under the laws of Belgium, domiciled in Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium (hereinafter referred to as the ASSIGNEE), all my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in: NEISSERIAL VACCINE COMPOSITIONS COMPRISING A COMBINATION OF ANTIGENS So far as the Republic of Colombia is concerned. Place and date: <u>Francois-Xavier Jacques BERTHET</u> Place and date: <i>Rixensart, Belgium</i> <i>10 Feb 2005</i> <u>Philippe DENOEL</u>	Yo/Nosotros, Francois-Xavier Jacques BERTHET, Ralph BIEMANS, Philippe DENOEL, Christiane FERON, Carine GORAJ, Jan POOLMAN y Vincent WEYNANTS por medio de la presente cedo (cedemos) a GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. una compañía organizada bajo las leyes de BELGICA, domiciliada en Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica (de ahora en adelante el CESIONARIO), todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre mi (nuestra) invención tal como describe en: COMPOSICIONES DE VACUNA DE NEISSERIAL QUE COMPRENDEN UNA COMBINACION DE ANTIGENOS En lo que concierne a la Republica de Colombia Place and date: <i>Rixensart, Belgium</i> <i>10 February 2005</i> <u>Ralph BIEMANS</u> Place and date: <i>Rixensart, Belgium</i> <i>11 Feb 2005</i> <u>Christiane FERON</u>

244
246

Place and date:

Rixensart Belgium
Feb 14, 2005

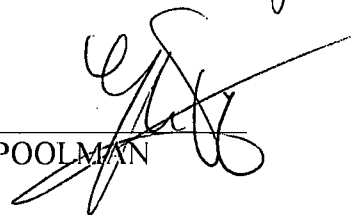
Carine GORAJ



Place and date:

Rixensart, Belgium
Feb 14, 2005

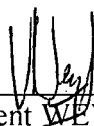
Jan POOLMAN



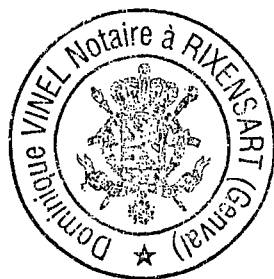
Place and date:

Rixensart, Belgium
14 February 2005

Vincent WEYNANTS



Vu par nous Notaire D. Vinel à
Genval pour légalisation de la signature
(des signatures) apposée(s) ci-dessous par
1) Mr. Philippe DENOEL;
2) Mr. Ralph BIEMANS;
3) Mme Christiane FERON;
4) Mme Carine GARAJ;
5) Mr. Vincent WEYNANTS;
6) Mr. Jan POOLMAN.
Rixensart, le 15 02/2005.



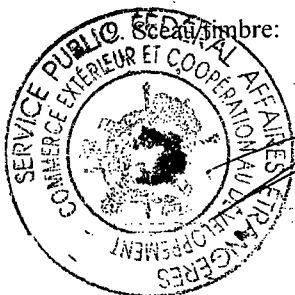
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: Belgique
2. Le présent acte public a été signé par: Vinel, Dominique
3. agissant en qualité de: Notaire
4. est revêtu du sceau / timbre de: Notaire
Rixensart

Attesté

5. A Bruxelles
6. Le: 16/02/2005
7. par le Service public fédéral Affaires étrangères, Commerce extérieur et Coopération au Développement
8. sous le n°: 9805050216185638



10. Signature:

ASSIGNMENT

I, François-Xavier Jacques BERTHET

By means of this document assign to:

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

A company organized under the laws of Belgium,

Domiciled in Rue de l'Institut 89, B- 1330 Rixensart,
Belgium

(hereinafter referred to as the ASSIGNEE), all my rights,
title and interest in and to my (our) invention for a new and
useful improvement entitled and as fully set forth and
described in:

NEISSERIAL VACCINE COMPOSITION
COMPRISING A COMBINATION OF
ANTIGENS

So far as the Republic of Colombia is concerned.

Place and date: Barcelona, Spain
Feb. 25th, 2005

CESIÓN

Yo, François-Xavier Jacques BERTHET

Por medio de la presente cedo a

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

Una compañía organizada bajo las leyes de Bélgica

Domiciliada en Rue de l'Institut 89, B- 1330 Rixensart,
Bélgica

(de ahora en adelante el CESIONARIO), todos mis
derechos títulos e interés sobre mi invención tal
como describe en:

COMPOSICIONES VACUNAL CONTRA
NEISSERIA CONTENIENDO UNA
COMBINACIÓN DE ANTÍGENOS

En lo que concierne a la República de Colombia

Lugar y fecha: Barcelona, España
25 de febrero 2005

François-Xavier Jacques BERTHET



GENCIA DE LEGITIMACION:

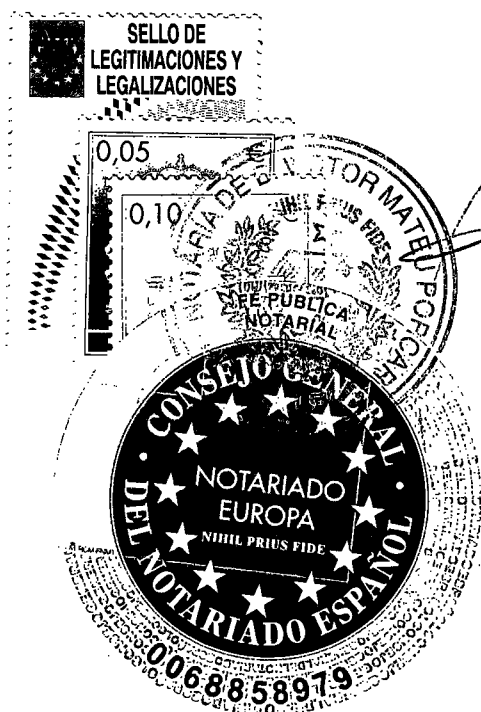
D. VICTOR MATEU PORCAR Notario del Ilustre Colegio de Cataluña, con
residencia en la presente ciudad.

Doy fe de la legitimidad de la firma de D. FRANÇOIS XAVIER JACQUES
BERTHET con NIE X3749877-A por haber sido puesta en mi presencia y previamente
identificada por su Documento de Régimen Comunitario de Extranjeros.

En Granollers, a veinticuatro de febrero de dos mil cinco.

Núm. 931 del Libro Indicador

EL NOTARIO





6A6102403

250
248

12/2004

APOSTILLE (ó legalización única)

(Convención de la Haya du 5 de octubre, 1961-Real Decreto/1978, de 2 de octubre)

1. Pais ESPAÑA

El presente documento público

2. ha sido firmado por D. Víctor Mateu Porcar-----

3. Actuando en calidad de Notario, en legitimación de firma--
de D. François Xavier Jacques Berthet, puesta al pie de un
documento de cesión, libro indicador n°. 931, de fecha 24-
de febrero de 2005.-----

4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría.

C E R T I F I C A D O

5. En BARCELONA

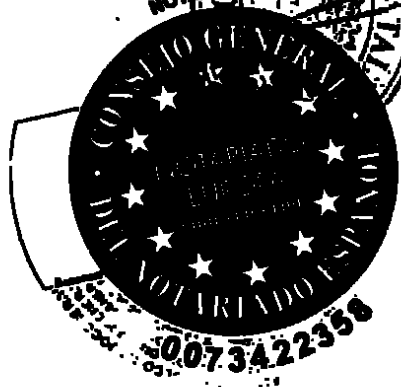
6. El 02 de Marzo de 2005.

7. Por DON ANTONI BOSCH I CARRERA, Censor Segundo.

8. Con el N° : -11561-

9. Sello/timbre:

10. Firma:



[Firma manuscrita]

Antoni Bosch i Carrera
Censor Segundo



251
249

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente CLJ/B45315	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/PEPA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/08571	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 31.07.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 02.08.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K39/02		
Solicitante GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S. A. 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>15</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de 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 10 hojas.	
3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases de la opinión II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial IV ☒ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con la 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 18.02.2004	Fecha de terminación de este reporte 17.03.2005
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Funcionario autorizado Noë, V Teléfono No. +31 70 340-4181

250

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo 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

1-90 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-91 recibidas el 03.02.2005 con carta de 25.01.2005

Dibujos, Hojas

1/11-11/11 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:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 63-65, 80

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 63-65, 80 con respecto a aplicabilidad industrial se relacionan con el siguiente objeto materia que no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

IV. Falta de unidad de invención

1. En respuesta a la invitación para restringir o pagar derechos adicionales el solicitante ha:

☐ restringido las reivindicaciones.

☒ pagado derechos adicionales.

☐ pagado derechos adicionales bajo protesta.

☐ ni restringido ni pagado derechos adicionales.

2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió, de acuerdo con la Regla 68.1, no invitar al solicitante para que restrinja o pague derechos adicionales.

252 254

3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es

- ☐ se ha cumplido.
- ☒ no se ha cumplido por las siguientes razones:

ver hoja separada

4. Por consiguiente, las siguientes partes de la solicitud internacional fueron el objeto del examen preliminar internacional para establecer este reporte:

- ☐ todas las partes.
- ☒ las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos. 1-10, 45-81 (parcialmente), 11-15, 20, 23, 24, 27, 28, 82-91 (completamente).

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	1-15, 20, 23, 24, 27, 28, 45-91
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	11-15
	No:	Reivindicaciones	1-10, 20, 23, 24, 27, 28, 45-91
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-15, 20, 23, 24, 27, 28, 45-62, 66-79, 81-91
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

1A

III. No establecimiento de opinión (Continuación)

Las reivindicaciones 63-65, 80 se relacionan con el objeto considerado por esta Autoridad como cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

IV. Falta de Unidad (Continuación)

2.1 La Autoridad de Examen Preliminar Internacional identificó invenciones múltiples en esta solicitud internacional como sigue:

4. Las reivindicaciones 1-10, 45-91 (parcialmente), 11-15, 24 (totalmente): Composiciones inmunogénicas que comprenden Hsf y otro antígeno Neisserial o nucleótidos de este.

Vacunas que comprenden dicha composición inmunogénica;

Métodos de tratamiento de enfermedad Neisserial que administran dichas vacunas.

Uso de dichas vacunas en la preparación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de infección Neisserial.

Cepa Neisserial diseñada genéticamente con expresión de manera ascendente de FhaB y el otro antígeno.

Métodos de preparación de dicha composición inmunogénica y vacuna.

Método de preparación de una globulina inmune mediante la inmunización de un receptor con dicha vacuna, globulina inmune preparada mediante este método, composición farmacéutica que comprende esta globulina inmune y método de tratamiento o prevención de infección Neisserial que comprende la administración de dicha composición farmacéutica. Ver invención 1 pero relacionada con composiciones inmunogénicas que comprenden Hsf y otro antígeno Neisserial o nucleótidos de este.

5. Las reivindicaciones 1-10, 13, 45-91 (parcialmente), 23 (totalmente) ver invención 4 pero que relacionada con composiciones inmunogénicas que comprenden Hap y otro antígeno Neisserial o nucleótidos de este.

20. Reivindicaciones 1-10, 45-81 (parcialmente), 14, 15, 27, 28, 82-91 (completamente): ver invención 4 pero relacionada con composiciones inmunogénicas que comprenden inmunotipo L2 de LPS y/o inmunotipo L3 de LPS y otro antígeno Neisserial o nucleótidos de este.

956
254

21. Reivindicaciones 1-3, 5-10, 45-91 (parcialmente), 11, 13-15, 20 (completamente): ver invención 4 pero relacionada con composiciones inmunogénicas que comprenden TbpA alto y otro antígeno Neisserial o nucleótidos de este.

El problema técnico que subyace la presente solicitud es la provisión de composiciones inmunogénicas que comprenden al menos dos antígenos Neisserial de diferentes clases para mejorar la respuesta inmune (ver descripción página 6, línea 17-24).

Las soluciones a este problema técnico proporcionadas por la solicitud son:

4) Composición inmunogénica que comprende Hsf y otro antígeno nesserial de una clase diferente.

5) Composición inmunogénica que comprende Hap y otro antígeno nesserial de una clase diferente.

20) Composición inmunogénica que comprende inmunotipo L2 de LPS y/o inmunotipo L3 de LPS y otro antígeno nesserial de una clase diferente.

21) Composición inmunogénica que comprende TbpA alto y otro antígeno nesserial de una clase diferente.

Varios documentos de la técnica previa revelan composiciones inmunogénicas que comprenden una combinación de antígenos nesserial.

WO0071725: revela composiciones inmunogénicas que comprenden dos moléculas biológicas de una bacteria Neisseria para mejorar la respuesta inmune, e.g., combinaciones con NspA, combinaciones con TbpA y/o TbpB que aparentemente pertenecen a diferentes clases (ver página 1, línea 26-30; página 2, línea 12- página 3, línea 1; página 54, línea 27 - página 55, línea 21). El ejemplo 9 muestra que la combinación de dos proteínas (919 y 953) tiene un efecto sinérgico sobre la respuesta inmune.

WO0025811: revela composiciones inmunogénicas que comprenden TbpA y TbpB y otros componentes, e.g., dismutasa de Cu, Zn-superóxido para mejorar la respuesta inmune (ver página 3, línea 6-19; página 7, párrafo 5 - página 8, párrafo 3).

WO0109350: revela composiciones de vacuna que comprenden vesículas de membrana exterior derivadas de Neisseria, en las cuales un o más antígenos son regulados en forma ascendente para mejorar la respuesta inmune (ver página 3, línea 11-17; página 4, línea 17-32; página 17, línea 12-25; página 31, línea 1-11).

2A

227
255

En vista de estos documentos de la técnica previa, el problema técnico que subyace la presente solicitud se puede definir como la provisión de una composición inmunogénica alternativa que comprende al menos dos antígenos Neisserial de diferentes clases. Teniendo en cuenta la revelación de la técnica previa, teniendo en cuenta las diferencias esenciales entre las soluciones proporcionadas (ver 4, 5, 20, 21 anteriores) y considerando que no se puede reconocer ninguna otra característica técnica (particularmente relación estructural) que a la luz de la técnica previa podría considerarse como una característica especial en el sentido de la Regla 13.2 PCT, la Autoridad de Examen Preliminar Internacional es de la opinión que no hay concepto inventivo solo que subyace la pluralidad de invenciones de la presente solicitud en el sentido de la Regla 13.1 PCT. El solicitante pagó 4 honorarios de examen para cubrir las invenciones 4, 5, 20 y 21.

V. Declaración razonada (Continuación)

2.1 CITACIONES

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 01/09350 A (DALEMANS WILFRIED L J; SMITHKLINE BEECHAM BIOLOG (BE); THIRY GEORG), Febrero 8 de 2001 (2001-02-08)
- D2: WO 00/71725 A (PIZZA MARIAGRAZIA; RAPPUOLI RINO (IT); CHIRON SPA (IT); GIULLIANO M), Noviembre 30 de 2000 (2000-11-30)
- D3: WO 00/25811 A (GORRINGE ANDREW RICHARD; HUDSON MICHAEL JOHN (GB); MICROBIOLOGICAL), Mayo 11 de 2000 (2000-05-11)
- D4: WO 01/52885 A (PIZZA MARIAGRAZIA; RAPPUOLI RINO (IT); CHIRON SPA (IT); GIULLIANO M), Julio 26 de 2001 (2001-07-26)
- D5: WO 99/31132 A (JENNINGS MICHAEL PAUL; PEAK IAN REICHARD ANSELM (AU); UNIV QUEENSLA), Junio 24 de 1999 (1999-06-24)
- D6: WO 99/55873 A (SMITHKLINE BEECHAM BIOLOG; THINNARD JOELLE (BE)), Noviembre 4 de 1999 (1999-11-04)
- D7: RUNE ANDERSEN S ET AL: "Lipopolysaccharide heterogeneity and escape mechanism of Neisseria meningitides; possible consequences for vaccine development" MICROBIAL PATHOGENESIS, ACADEMIC PRESS LIMITED, NEW YORK, NY, US, vol. 23, 1997, páginas 139-155, xp002108656 ISSN; 0882-4010.

259
256

2.2 Las reivindicaciones enmendadas recibidas con la carta del 25.01.2005 no introducen objeto que se extiende más allá del contenido de la solicitud como se registraron originalmente y por lo tanto cumplen los requerimientos del Artículo 19(2) PCT.

2.3 NOVEDAD (Art. 33(2) PCT)

2.3.1 En vista de la técnica previa citada, el objeto de las reivindicaciones 1-15, 45-91 (parcialmente), 24 (completamente) en lo relacionado con las composiciones inmunogénicas que comprenden Hsf (invención 4), se considera novedoso.

2.3.2 En vista de la técnica previa citada, el objeto de las reivindicaciones 1-10, 13, 45-91 (parcialmente), 23 (completamente) en lo relacionado con las composiciones inmunogénicas que comprenden Hap (invención 5), se considera novedoso.

2.3.3 En vista de la técnica previa citada, el objeto de las reivindicaciones 1-10, 45-91 (parcialmente), 14, 15, 27, 28, 82-91 (completamente) en lo relacionado con las composiciones inmunogénicas que comprenden LPS (invención 20), se considera novedoso.

2.3.4 En vista de la técnica previa citada, el objeto de las reivindicaciones 1-3, 5-10, 45-91 (parcialmente) y 11, 13-20 (completamente) en lo relacionado con las composiciones inmunogénicas que comprenden TbpA alto (invención 21), se considera novedoso.

2.3.5 La presente solicitud satisface los criterios establecidos en el Artículo 33(2) PCT porque el objeto de las reivindicaciones (en lo relacionado con las invenciones examinadas) es nuevo con respecto a la técnica previa según lo definido por las regulaciones (Regla 64(1)-(3) PCT).

2.4 NIVEL INVENTIVO (Art. 33(3) PCT)

2.4.1 Invención 4: relacionada con composiciones inmunogénicas que comprenden Hsf

259

257

- 2.4.2 Para el análisis del nivel inventivo de las reivindicaciones 1 y 2, relacionadas con composiciones inmunogénicas que comprenden Hsf, se considera que D5 representa el estado de la técnica más relevante y revela Hsf de *Neisseria meningitidis* para uso en composiciones de vacuna para el tratamiento o prevención de infección de *Neisseria meningitidis*. El objeto de las reivindicaciones 1 y 2 difiere en que se reivindica una composición inmunogénica que comprende Hsf y uno o más antígenos diferentes seleccionados de diferentes categorías.
- 2.4.3 El problema a ser resuelto por el objeto de las reivindicaciones 1 y 2 puede, por lo tanto, considerarse como la provisión de una composición inmunogénica alternativa.
- 2.4.4 Sin embargo, esta solución no puede ser considerada como que involucra un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT) porque D5 revela que Hsf puede ser mezclado con otros antígenos de *Neisseria meningitidis* en una composición inmunogénica. Por lo tanto, sería obvio para el experto hacer una composición inmunogénica que comprende Hsf y uno de los antígenos listados en la reivindicación 2. Más aún, la presente solicitud no provee evidencia que cualquier combinación de un antígeno *Neisseria* y Hsf resultaría en la inducción de una respuesta inmune y por consiguiente, no resuelve el problema de la presente solicitud y no se considera inventiva. Excepto para la combinación de Hsf y TbpA, que se considera inventiva (ver 2.4.6), no hay evidencia que otras combinaciones de 2 proteínas, una de las cuales es Hsf, tiene un efecto inesperado sobre D5. El Ejemplo 11 revela bloqueo de adhesión de *Neisseria* a las células HUVEC que usan una combinación de anti-suero contra FhaB, Hsf y Hap. Sin embargo, como el experimento de control con solo un anti-Hsf falta, es imposible concluir que la adición de anti-suero contra FhaB y Hap está induciendo un efecto adicional de bloqueo de adhesión. Más aún, parece que los resultados dependen también del auxiliar usado (ver figura 8A, grupo 5 versus grupo 6) y por lo tanto, no se puede concluir que una combinación de Hsf, FhaB y Hap tiene un efecto ventajoso sobre la técnica previa. También, a partir de la figura 8B, no se puede concluir que otras combinaciones específicas de Hsf son inventivas sobre la técnica previa.
- 2.4.5 Las reivindicaciones 3-10, 24, 45-60, 82-91, en cuanto a lo dependiente a las reivindicaciones 1 y 2, no parecen contener ninguna característica adicional que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la cual se refieren, involucra un nivel inventivo porque las características están reveladas en los documentos de la técnica previa (ver D1, página 20, línea 13-22; página 31, línea 1-22; página 33, línea 1 - página 34, línea 17; página 36, línea 5-32; ejemplo 8, reivindicaciones 14-20, 36, 37; D2, página 54, línea 27 - página 55, línea 21; D4, página 8, línea 24 - página 10, línea 17; página 33, línea 32 - página 35, línea 22; reivindicaciones 1, 2, 4-8; D5) o porque la presente solicitud no muestra ningún efecto de estas características.

260
258

2.4.6 Las reivindicaciones dependientes 11 y 12 se consideran inventivas porque la solicitud muestra claramente que la combinación de Hsf y TbpA produce una composición inmunogénica Neisserial mejorada, y no sería obvio para el experto en la técnica seleccionar Hsf y TbpA de los antígenos de Neisserial con el fin de obtener una composición inmunogénica mejor. Los resultados presentados en el ejemplo 20 también indican que las combinaciones de Hsf y TbpA con otras proteínas Neisserial (e.g., Hap, FrpA/C, LbpA y D15, aunque, hasta una mucha menor extensión, para Fha, PilQ, NspA y FrpC) podría inducir incluso una mejor respuesta inmunogénica. Sin embargo, no se considera que esto sea una indicación de que las combinaciones de Hsf con cada una de estas proteínas individuales inducirá esta respuesta inmune mejorada.

2.4.7 El objeto de las reivindicaciones 13-15, 45-60, 82-91 en cuanto a lo dependientes de las reivindicaciones inventivas 11 y 12, también se considera inventivo.

2.4.8 Las reivindicaciones independientes 61, 62, 63, 66, 69, 70, 76-81 se consideran inventivas en la medida que estas reivindicaciones están relacionadas con composiciones de vacuna que comprenden Hsf y TbpA o polinucleótidos que codifican Hsf y TbpA, los métodos de tratamiento usando estas vacunas, uso de estas vacunas en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infección Neisserial, cepa neisserial diseñada genéticamente con Hfs y TbpA regulado de forma ascendente, métodos para preparar estas composiciones inmunogénicas y vacunas, métodos para preparar una globulina inmune mediante inmunización con una vacuna que comprende Hsf y TbpA, la preparación de globulina inmune, método de tratamiento usando la preparación de globulina inmune y uso de la globulina inmune en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones Neisserial.

81

2.4.9 Invención 5: relacionada con composiciones inmunogénicas que comprenden Hap

2.4.10 Para el análisis del nivel inventivo de las reivindicaciones 1 y 2, relacionadas con composiciones inmunogénicas que comprenden Hap, se considera que el documento D6 representa el estado de la técnica más relevante y revela Hap (=BASB006) de *Neisseria meningitidis* para uso en composiciones de vacuna para el tratamiento o prevención de infección de *Neisseria meningitidis* (ver resumen; página 3, línea 14-21; página 4, línea 1-10; página 25, línea 9-24; página 26, línea 9-10; página 32, línea 13 - página 33, línea; página 35, línea 4-6; página 36, línea 26 - página 37, línea 7; página 39, línea 1-19; ejemplo 3; reivindicaciones 17-19). El objeto de las reivindicaciones 1 y 2 difiere en que se reivindica una composición inmunogénica que comprende Hap y uno o más antígenos diferentes seleccionados de diferentes categorías.

2.4.11 El problema a ser resuelto por el objeto de las reivindicaciones 1 y 2 puede, por lo tanto, considerarse como la provisión de una composición inmunogénica alternativa que comprende Hap, y uno o más antígenos diferentes seleccionados de categorías diferentes.

2.4.12 Sin embargo, esta solución no puede ser considerada como que involucra un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT) porque D6 declara que Hpa puede ser mezclado en una composición inmunogénica con otros antígenos de *Neisseria meningitidis*. Por lo tanto, sería obvio para el experto hacer una composición inmunogénica que comprende Hap y uno de los antígenos listados en la reivindicación 2. Más aún, la presente solicitud no provee evidencia que cualquier combinación de un antígeno *Neisseria* y Hap resultaría en la inducción de una respuesta inmune y por consiguiente, no resuelve el problema de la presente solicitud y no se considera inventiva.

2.4.13 Las reivindicaciones dependientes 3-10, 23, 45-60, 82-91, no parecen contener ninguna característica adicional que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la cual se refieren, involucra un nivel inventivo porque las características están reveladas en los documentos de la técnica previa (ver e.g., D1 y D6), o porque la presente solicitud no muestra ningún efecto de estas características.

2.4.14 Se considera que la reivindicación 13 es inventiva porque la solicitud muestra que la combinación de Hsf y TbpA y Hap produce una composición inmunogénica *Neisseria* mejorada, y no sería obvio para el experto en la técnica seleccionar Hsf y TbpA y Hap de los antígenos de *Neisseria* conocidos con el fin de obtener una composición inmunogénica mejor.

260

- 2.4.15 Aunque no se reivindicó como tal, la combinación de Hap, Hsf y Fha en presencia de AIPO4 como auxiliar para inducir una respuesta inmune mejorada en comparación con Hap + AIPO4. Por consiguiente, esta combinación podría ser considerada como que involucra un nivel inventivo, aunque el efecto también es dependiente del auxiliar usado (ver Figura 8A, grupo 5 versus grupo 6).
- 2.4.16 Se considera que las reivindicaciones independientes 61, 62, 63, 66, 69, 70, 76-81 son inventivas en la medida en que estas reivindicaciones están relacionadas con la composición de la reivindicaciones 13.
- 2.4.17 Invención 20: relacionada con composiciones inmunogénicas que comprenden LPS
- 2.4.18 Para el análisis del nivel inventivo de las reivindicaciones 1 y 2, relacionadas con composiciones inmunogénicas que comprenden inmunotipo L2 o L3 de LPS, se considera que el documento D7 representa el estado de la técnica más relevante, y una vacuna de vesícula de membrana exterior que comprende proteínas de membrana exterior y LPS (ver página 140, columna 1). El objeto de las reivindicaciones 1 y 2 difiere en que se reivindica una composición inmunogénica que comprende LPS y uno o más antígenos diferentes seleccionados de diferentes categorías.
- 2.4.19 El problema a ser resuelto por el objeto de las reivindicaciones 1 y 2 puede, por lo tanto, considerarse como la provisión de una composición inmunogénica alternativa que comprende LPS. La solución sería una composición inmunogénica que comprende LPS y uno o más antígenos diferentes seleccionados de categorías diferentes.
- 2.4.20 Sin embargo, esta solución no puede ser considerada como que involucra un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT) porque D7 ya describe una vacuna que comprende LPS y proteínas de membrana exterior, e indican que LPS parece ayudar a preservar los etítopes conformacionales de algunas OMP's. Por lo tanto, sería obvio para el experto hacer una composición inmunogénica que comprende LPS y uno de los antígenos listados en la reivindicación 2. Más aún, la presente solicitud no provee evidencia que cualquier combinación de un antígeno Neisserial y LPS resultaría en la inducción de una respuesta inmune y por consiguiente, el objeto de las reivindicaciones 1 y 2 no resuelve el problema de la presente solicitud y no se considera inventiva.

71

263
261

- 2.4.21 Las reivindicaciones dependientes 3-10, 27, 28, 45-60, 82-91, no parecen contener ninguna característica adicional que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la cual se refieren, involucra un nivel inventivo porque las características están reveladas en los documentos de la técnica previa citada o porque la presente solicitud no muestra ningún efecto de estas características.
- 2.4.22 Como ya se discutió anteriormente, el objeto de las reivindicaciones 14 y 15 se considera inventivo (ver punto 2.4.6 - 2.4.7).
- 2.4.23 Se considera que las reivindicaciones independientes 61, 62, 63, 66, 69, 70, 76-81 son inventivas en la medida en que estas reivindicaciones están relacionadas con las composiciones de la reivindicación 14, 15.
- 2.4.24 Invención 21: relacionada con composiciones inmunogénicas que comprenden TbpA alto
- 2.4.25 Para el análisis del nivel inventivo de las reivindicaciones 1 y 2, relacionadas con composiciones inmunogénicas que comprenden TbpA alto, se considera que D3 representa el estado de la técnica más cercano, y revela una composiciones inmunogénicas que comprenden TbpA y TbpB, y otros componentes de Neisseria, e.g., dismutasa de Cu, Zn-superóxido. D3 también revela una composición que comprende TbpA y vesículas de membrana exterior de Neisserial meningitidis, enriquecida con Tbp (ver página 3, línea 6-19; página 7, párrafo 5 - página 8, párrafo 3; página 8, último párrafo; reivindicaciones 1, 3, 4, 10-14). El objeto de las reivindicaciones 1 y 2 difiere en que se reivindica una composición inmunogénica que comprende TbpA y otro antígeno neisserial seleccionado de otra categoría.
- 2.4.26 El problema a ser resuelto por el objeto de las reivindicaciones 1 y 2 puede, por lo tanto, considerarse como la provisión de composiciones inmunogénicas alternativas que comprenden TbpA alto. La solución sería una composición inmunogénica que comprende TbpA alto y uno o más antígenos diferentes seleccionados de categorías diferentes.

!

264
262

- 2.4.27 Sin embargo, esta solución no puede ser considerada como que involucra un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT) porque D3 ya revela combinaciones de TbpA alto y otros antígenos, y por lo tanto sería obvio para el experto hacer una composición inmunogénica que comprende TbpA y uno de los antígenos listados en la reivindicación 2. Más aún, la presente solicitud no provee evidencia que estas combinaciones de un antígeno Neisserial y TbpA alto resultaría en la inducción de una respuesta inmune y por consiguiente, el objeto de las reivindicaciones 1 y 2 no resuelve el problema de la presente solicitud y no se considera inventiva. Los resultados presentados en el ejemplo 20 indican que las combinaciones de Hsf y TbpA con otras proteínas Neisserial (e.g., Hap, FrpA/C, LbpA y D15, sin embargo, a una mucho menor extensión para Fha, PilQ, NspA y FrpC) podrían incluso inducir una respuesta inmunogénica mejor. Sin embargo, esto no se considera una indicación que las combinaciones de TbpA con cada una de estas proteínas individuales inducirá esta respuesta inmune mejorada.
- 2.4.28 Las reivindicaciones dependientes 3, 5-10, 20 no parecen contener ninguna característica adicional que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la cual se refieren, involucra un nivel inventivo porque las características están reveladas en los documentos de la técnica previa citada o porque la presente solicitud no muestra ningún efecto de estas características.
- 2.4.29 Como ya se discutió anteriormente, el objeto de las reivindicaciones 11, y 13-15 se considera inventivo (ver punto 2.4.6 - 2.4.7).
- 2.4.30 Se considera que las reivindicaciones independientes 61, 62, 63, 66, 69, 70, 76-81 son inventivas en la medida en que estas reivindicaciones están relacionadas con las composiciones de la reivindicación 11, 13-15.
- 2.4.31 Por lo tanto, la presente solicitud no satisface el criterio establecido en el Artículo 33(3) PCT y el objeto de las reivindicaciones 1-10, 20, 23, 24, 27, 28, 45-91 no involucra un nivel inventivo (Regla 65(1)(2) PCT). Se considera que el objeto de las reivindicaciones 11-15 involucra un nivel inventivo.

11
12

263

2.5 APLICABILIDAD INDUSTRIAL (Art. 33(4) PCT)

- 2.5.1 Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 63-65, 80 acerca de la pregunta si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico (incluyendo tratamiento profiláctico), pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Set de reivindicaciones enmendadas

1. Una composición inmunogénica que comprende dos o más antígenos diferentes, en donde los antígenos se seleccionan de por lo menos dos de las siguientes categorías:

- a) por lo menos una adhesina Neisserial;
- b) por lo menos una autotransportadora Neisserial;
- c) por lo menos una toxina Neisserial;
- d) por lo menos una proteína de adquisición de Fe Neisserial; o
- e) por lo menos una proteína asociada con la membrana Neisserial, preferiblemente proteína de membrana exterior integral.

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

2. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los antígenos se seleccionan de por lo menos dos de las siguientes categorías:

- a) por lo menos una adhesina Neisserial seleccionada del grupo que consiste de FhaB, NspA, PilC, Hsf, Hap, MafA, MafB, Omp26, NMB0315, NMB0995, NMB 1119 y NadA;
- b) por lo menos una autotransportadora Neisserial seleccionada del grupo que consiste de Hsf, Hap, portasa IgA, AspA y NadA;
- c) por lo menos una toxina Neisserial seleccionada del grupo que consiste de FrpA, FrpC, FrpA/C, VapD, NM-ADRT, y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS o el inmunotipo L3 de LPS;
- d) por lo menos una proteína de adquisición de Fe Neisserial seleccionada del grupo que consiste de TbpA alto, TbpA bajo, TbpB alto, TbpB bajo, LbpA, LbpB, P2086, HpuA, HpuB, Lipo28, Sibp, FbpA, BfrA, BfrB, Bcp, NMB0964 y NMB0293; o

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

3. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, la cual es una composición de subunidad.

4. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende por lo menos 2 antígenos seleccionados de la siguiente lista: FhaB, NspA, el dominio pasajero de Hsf, el dominio pasajero de Hap, el dominio de superficie expuesta de OMP85, FrpA, FrpC, TbpB, LbpB, PldA, PilC, Lipo28 y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

5. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende una preparación de vesícula de membrana exterior, en donde los antígenos han sido regulados en forma ascendente (preferiblemente recombinantemente) en la vesícula de membrana exterior.

6. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende por lo menos dos antígenos seleccionados de la siguiente lista, los cuales han sido regulados en forma ascendente en la vesícula de membrana exterior: NspA, Hsf, Hap, OMP85, AspA, HpuA, HpuB, TspA, TspB, FhaC, TbpA (alto), TbpA (bajo), LbpA, TbpB, LbpB, PilQ, NM-ADPRT, P2086, TdfH, PorB, MafA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, MltA y PldA; y opcionalmente comprende cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

7. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende una composición de subunidad que tiene uno o más de los antígenos, y una preparación de vesícula de membrana exterior que tiene por lo menos un antígeno, el cual ha sido regulado en forma ascendente en la vesícula de membrana exterior.

8. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende una composición de subunidad y una preparación de vesícula de membrana exterior, en donde la composición de subunidad comprende por lo menos uno de los antígenos seleccionados de la siguiente lista: FhaB, NspA, el dominio pasajero de Hsf, el dominio pasajero de Hap, el dominio de superficie expuesta de OMP85, FrpA, FrpC, TbpB, LbpB, PilC, Lipo28, y la preparación de la vesícula de membrana exterior que tiene por lo menos un antígeno diferente seleccionado de la siguiente lista, el cual ha sido recombinantemente regulado en forma ascendente en la vesícula de membrana exterior: NspA, Hsf, Hap, OMP85, AspA, HpuA, HpuB, TspA, TspB, FhaC, TbpA (alto), TbpA (bajo), LbpA, TbpB, LbpB, PilQ, NM-ADPRT, P2086, TdfH, PorB, MafA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HipA, MitA y PldA; y opcionalmente comprende cualquiera o ambos de inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS, preferiblemente dentro de la preparación de la vesícula de membrana exterior.

9. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-8, que comprende por lo menos dos preparaciones diferentes de vesícula de membrana exterior de la reivindicación 5 o 6.

10. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la preparación de la vesícula de membrana exterior es del inmunotipo L2, y una preparación de la vesícula de membrana exterior es del inmunotipo L3.

11. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, en donde se seleccionan Hsf y TbpA (alto).

12. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 o 5-11, en donde se seleccionan Hsf o TbpA (bajo).

13. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde además se seleccionan uno o más antígenos adicionales de una lista que consiste de Hap, LbpB, OMP 85 y FrpA.

14. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 11-13, en donde además se selecciona el inmunotipo L2 de LPS.

15. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 11-14, en donde además se selecciona el inmunotipo L3 de LPS.

16. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-15, en donde FhaB se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, NadA, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (bajo), TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, NspA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

17. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-16, en donde NspA se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, NadA, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (bajo), TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

18. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-17, en donde NadA se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (bajo), TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

19. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-18, en donde TbpA (bajo) se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

20. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-19, en donde TbpA (alto) se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

21. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, en donde LbpB se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

22. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-21, en donde OMP85 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, FrpA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD,

GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el Inmunotipo L3 de LPS.

23. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-22, en donde Hap se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, FrpA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

24. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-23, en donde Hfs se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, FrpA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

25. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-24, en donde FrpA se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

26. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-25, en donde FrpC se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26,

270

NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

27. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-26, en donde el inmunotipo L2 de LPS se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y el inmunotipo L3 de LPS.

28. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-27, en donde el inmunotipo L3 de LPS se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

29. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-28, en donde PilQ se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

30. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-29, en donde HlpA se selecciona junto con por lo menos un antígeno

270

adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

31. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-30, en donde MltA se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

32. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-31, en donde GNA1870 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

33. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-32, en donde NM-ADPRT se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB y VapD.

34. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-33, en donde MafA se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26,

NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB y VapD.

35. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-34, en donde MafB se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB y VapD.

36. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-35, en donde NMB0315 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB y VapD.

37. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-36, en donde NMB1119 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

38. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-37, en donde HisD se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

39. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-38, en donde LbpA se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

40. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-39, en donde NMB 0995 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

41. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-40, en donde Lipo28 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

42. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-41, en donde HimD se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, OstA, TspA, TspB, P2086, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

43. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-42, en donde NMB1313 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB

(bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, OstA, TspA, TspB, P2086, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

44. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-43, en donde NMB1953 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, HtrA, PldA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, OstA, TspA, TspB, P2086, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

45. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-44, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de uno o más de IgtB o IgtE, preferiblemente el primero.

46. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-45, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior es incapaz de sintetizar el polisacárido capsular, y ha sido preferiblemente diseñada para así regular de manera descendente la expresión de uno o más de SiaD, crtA, ctrB, ctrC, ctrD, synA (equivalente a synX y SiaA) o synB (equivalente de SiaB y synC (equivalente de siaC), preferiblemente SiaD.

47. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-46, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de uno o más de OpC, OpA o PorA, preferiblemente PorA.

48. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-47, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de FrpB.

49. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-48, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la

274
275

preparación de la vesícula de membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de msbB y/o hrtB, preferiblemente msbB.

50. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-49, en donde la preparación de la vesícula de membrana exterior contiene LPS, el cual se conjuga con una proteína de membrana exterior (OMP).

51. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el LPS se conjuga (preferiblemente inter-ampolla) con OMP *in situ*, en la preparación de la vesícula de membrana exterior.

52. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-51, que comprende un antígeno derivado de *Neisseria meningitidis*, preferiblemente el serogrupo B.

53. Las composiciones inmunogénicas de acuerdo con las reivindicaciones 1-52, que comprende un antígeno derivado de *Neisseria gonorrhoeae*.

54. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-52, en donde todos los antígenos neisserial se derivan de *N. meningitidis*, preferiblemente del serogrupo B.

55. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-54, que además comprende uno o más polisacáridos u oligosacáridos capsulares bacterianos.

56. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 55, en donde los polisacáridos u oligosacáridos capsulares se derivan de bacterias seleccionadas del grupo que consiste de: serogrupo A, C, Y y W-135 de *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae*, Grupo A de *Streptococci*, Grupo B de *Streptococci*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.

27

57. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 55-56, en donde el polisacárido u oligosacárido capsular está conjugado a una proteína.

58. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-57, que comprende un auxiliar.

59. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 58, que comprende sales de aluminio, preferiblemente fosfato de aluminio.

60. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 58 o 59, que comprende 3D-MPL.

61. Una vacuna que comprende la composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-60, y un portador farmacéuticamente aceptable.

62. Una vacuna que comprende uno o más polinucleótido(s) que codifican dos o más diferentes proteínas cuya expresión se conduce a través de un promotor eucariótico, en donde las proteínas se seleccionan de por lo menos dos de las siguientes categorías:

- a) por lo menos una adhesina *Neisserial* seleccionada del grupo que consiste de FhaB, NspA, PilC, Hap, MafA, MafB, Omp26, NMB0315, NMB0995, NMB 1119 y NadA;
- b) por lo menos una autotransportadora *Neisserial* seleccionada del grupo que consiste de Hsf, Hap, proteasa IgA, AspA y NadA;
- c) por lo menos una toxina *Neisserial* seleccionada del grupo que consiste de FrpA, FrpC, FrpA/C, VapD y NM-ADRT;
- d) por lo menos una proteína de adquisición de Fe *Neisserial* seleccionada del grupo que consiste de TbpA alto, TbpA bajo, TbpB alto, TbpB bajo, LbpA, LbpB, P2086, HpuA, HpuB, Lipo28, Sibp, FbpA, BfrA, BfrB, Bcp, NMB0964 y NMB0293; o

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

63. Un método para el tratamiento o prevención de enfermedad Neisserial que comprende la administración de una dosis protectora de la vacuna de acuerdo con las reivindicaciones 61-62 a un huésped en necesidad de la misma.

64. El método de acuerdo con la reivindicación 63, en el cual se previene o trata una infección por *Neisseria meningitidis*.

65. El método de acuerdo con la reivindicación 63, en el cual se previene o trata una infección por *Neisseria gonorrhoeae*.

66. Un uso de la vacuna de acuerdo con las reivindicaciones 61-62, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de infección Neisserial.

67. El uso de acuerdo con la reivindicación 66, en el cual se previene o trata infección por *Neisseria meningitidis*.

68. El uso de acuerdo con la reivindicación 66, en el cual se previene o trata infección por *Neisseria gonorrhoeae*.

69. Una cepa Neisserial genéticamente diseñada, a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior de acuerdo con las reivindicaciones 5-60.

70. Un método para hacer la composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-60, que comprende un paso de mezclar juntos por lo menos dos antígenos de Neisseria.

71. Un método para hacer la composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-60, que comprende un paso de aislar las vesículas de membrana exterior de un cultivo Neisserial.

72. El método de acuerdo con la reivindicación 71, que comprende un paso adicional de combinar por lo menos dos preparaciones de vesícula de membrana exterior.

73. El método de acuerdo con la reivindicación 72, en donde por lo menos una preparación de vesícula de membrana exterior contiene LPS del inmunotipo L2 y por lo menos una preparación de vesícula de membrana exterior contiene LPS del inmunotipo L3.

74. El método de acuerdo con las reivindicaciones 71-73, en donde las vesículas de membrana exterior se aíslan a través de la extracción con una concentración de DOC de 0-0.5%.

75. El método de acuerdo con la reivindicación 74, en donde las vesículas de membrana exterior se aíslan a través de extracción con una concentración de DOC de 0.02%-0.4%, 0.04%-0.3%, 0.06%-0.2%, 0.08%-0.15%, o preferiblemente cerca o exactamente 0.1%.

76. Un método para hacer la vacuna de acuerdo con la reivindicación 61, que comprende el paso de combinar la composición inmunogénica de las reivindicaciones 1-60 con un portador farmacéuticamente aceptable.

77. Un método para preparar una globulina inmune para uso en la prevención o tratamiento de infección Neisserial, que comprende los pasos de inmunizar un receptor con la vacuna de la reivindicación 61, y aislar globulina inmune del receptor.

78. Una globulina inmune preparada a través del método de la reivindicación 77.

79. Una composición farmacéutica que comprende la globulina inmune de la reivindicación 78 y un portador farmacéuticamente aceptable.

80. Un método para el tratamiento de infección Neisserial que comprende un paso para administrar a un paciente una cantidad efectiva de la preparación farmacéutica de la reivindicación 79.

81. Un uso de la preparación farmacéutica de la reivindicación 79, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedad Neisserial.

82. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-60, que comprende una ampolla meningocócica del inmunotipo L2 y una ampolla meningocócica del inmunotipo L3.

83. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 82, en donde TbpA(alto) se regula de manera ascendente en una de las ampollas.

84. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 82 u 83, en donde TbpA(bajo) se regula de manera ascendente en una de las ampollas.

85. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-84, en donde Hsf se regula de manera ascendente en una de las ampollas.

86. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-85, en donde OMP85 se regula de manera ascendente en una de las ampollas.

87. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-86, en donde las ampollas son aisladas de cepas meningocócicas incapaces de hacer polisacárido capsular, preferiblemente siaD.

88. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-87, en donde las estructuras de oligosacárido de LPS de L2 y/o L3 están truncadas consistentes con las ampollas que han sido aisladas de las cepas meningocócicas que son lgtB.

281
280

89. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-88, en donde las ampollas son aisladas de cepas meningocócicas que tienen regulación de manera descendente de msbB.

90. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-89, en donde las mitades de oligosacárido de LPS de L2 y/o L3 están conjugadas intra-ampolla con las proteínas de membrana exterior integrales a la ampolla.

91. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-90, en donde las ampollas se derivan de cepas meningocócicas que tienen expresión regulada de manera descendente de uno o más de: FrpB, PorA, Opa u Opc.

76.

PATENT COOPERATION TREATY

283
281

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

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

To:

GIDDINGS, Peter John
GLAXOSMITHKLINE, C.I.P. (CN925.1)
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9EP
GRANDE BRETAGNE

Date of mailing (day/month/year)	17.03.2005
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference CLJ/B45315	IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/EP 03/08571	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">International filing date (day/month/year) 31.07.2003</td> <td style="width: 50%;">Priority date (day/month/year) 02.08.2002</td> </tr> </table>	International filing date (day/month/year) 31.07.2003	Priority date (day/month/year) 02.08.2002
International filing date (day/month/year) 31.07.2003	Priority date (day/month/year) 02.08.2002		
Applicant GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. et al.			

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

4. REMINDER

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

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

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

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 invention is patentable (Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Received BRENTFORD
18 MAR 2005

Name and mailing address of the International preliminary examining authority: European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Bröcker-Tazelaar, G Tel. +31 70 340-2103
---	---

ATTY: IPM: N/A ON UPDATED ATTY CHECKED/FILE	
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference CLJ/B45315		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/16)	
International application No. PCT/EP 03/08571	International filing date (day/month/year) 31.07.2003	Priority date (day/month/year) 02.08.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K39/02			
Applicant GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 15 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 10 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 18.02.2004		Date of completion of this report 17.03.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018		Authorized Officer Noë, V Telephone No. +31 70 340-4181 	

285
283

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/08571**

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

1-90 as originally filed

Claims, Numbers

1-91 received on 03.02.2005 with letter of 25.01.2005

Drawings, Sheets

1/11-11/11 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 03/08571

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:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 83-85,80

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 83-85,80 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:

☐ restricted the claims.

☒ paid additional fees.

☐ paid additional fees under protest.

☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

287
285

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/08571**

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

see separate sheet

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-10,45-81 (partially), 11-15,20,23,24,27,28,82-91 (completely) .

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	1-15,20,23,24,27,28,45-91
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	11-15
	No: Claims	1-10,20,23,24,27,28,45-91
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15,20,23,24,27,28,45-82,86-79,81-91
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

286

III. Non-establishment of opinion (Continuation)

Claims 63-65,80 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv)PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

IV. Lack of unity (Continuation)

2.1 The International Preliminary Examining Authority identified multiple inventions in this international application, as follows:

4. Claims 1-10,45-91 (partially), 11-15,24 (completely) : Immunogenic compositions comprising Hsf and another Neisserial antigen or nucleotides thereof.

Vaccines comprising said immunogenic composition;

Methods of treatment of Neisserial disease administering said vaccines.

Use of said vaccines in the preparation of a medicament for the treatment and the prevention of Neisserial infection.

Genetically engineered Neisserial strain with upregulated expression of FhaB and the other antigen.

Methods of preparation of said immunogenic composition and vaccine.

Method of preparing an immune globulin by immunising a recipient with said vaccine, Immune globulin prepared by this method, pharmaceutical composition comprising this immune globulin and method of treatment or prevention of Neisserial infection comprising administering said pharmaceutical composition. see invention 1 but concerning Immunogenic compositions comprising Hsf and another Neisserial antigen or nucleotides thereof.

5. Claims 1-10,13,45-91 (partially), 23 (completely) see invention 4 but concerning immunogenic compositions comprising Hap and another Neisserial antigen or nucleotides thereof.

20. Claims 1-10,45-81 (partially), 14,15,27,28,82-91 (completely) : see invention 4 but concerning immunogenic compositions comprising LPS Immunotype L2 and/or LPS

2

immunotype L3 and another Neisserial antigen or nucleotides thereof.

21. Claims 1-3,5-10,45-91 (partially), 11,13-15,20 (completely) : see invention 4 but concerning immunogenic compositions comprising TbpA high and another Neisserial antigen or nucleotides thereof.

The technical problem underlying the present application is the provision of immunogenic compositions comprising at least two neisserial antigens from different classes to improve the immune response (see description page 6, line 17-24)

The solutions to this technical problem provided by the application are :

4) Immunogenic composition comprising Hsf and another neisserial antigen from a different class.

5) Immunogenic composition comprising Hap and another neisserial antigen from a different class.

20) Immunogenic composition comprising LPS Immunotype L2 and/or LPS immunotype L3 and another neisserial antigen from a different class.

21) Immunogenic composition comprising TbpA high and another neisserial antigen from a different class.

Several prior art documents disclose immunogenic compositions comprising a combination of neisserial antigens.

WO0071725 : discloses immunogenic compositions comprising two biological molecules from a Neisseria bacterium to improve the immune response e.g. combinations with NspA, combinations with TbpA and/or TbpB apparently belonging to different classes(see page 1, line 26-30; page 2, line 12 - page 3, line 1; page 54, line 27- page 55, line 21). Example 9 shows that the combination of two proteins (919 and 953) has a synergistic effect on the immune response.

WO0025811 : discloses immunogenic compositions comprising TbpA and TbpB and other components e.g. Cu, Zn-Superoxide dismutase to improve the immune response (see page 3, line 6-19; page 7, paragraph 5 - page 8, paragraph 3).

WO0109350 : discloses vaccine compositions comprising outer membrane vesicles

290
288

derived from *Neisseria* in which one or more antigen is upregulated to improve the immune response (see page 3, line 11-17; page 4, line 17-32; page 17, line 12-25; page 31, line 1-11).

In view of these prior art documents, the technical problem underlying the present application can be defined as the provision of an alternative immunogenic composition comprising at least two *Neisseria* antigens from different classes. Taking into account the disclosure in the prior art, bearing in mind the essential differences among the solutions provided (see above 4,5,20,21) and considering that no other technical feature (particularly structural relationship) can be acknowledged which in the light of the prior art, could be regarded as a special technical feature in the sense of Rule 13.2 PCT, the International Preliminary Examining Authority is of the opinion that there is no single inventive concept underlying the plurality of inventions of the present application in the sense of Rule 13.1 PCT. The applicant paid 4 examination fees to cover the inventions 4,5,20 and 21.

V. Reasoned statement (Continuation)

2.1 CITATIONS

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 01/09350 A (DALEMANS WILFRIED L J ;SMITHKLINE BEECHAM BIOLOG (BE); THIRY GEORG) 8 February 2001 (2001-02-08)
- D2: WO 00/71725 A (PIZZA MARIAGRAZIA ;RAPPUOLI RINO (IT); CHIRON SPA (IT); GIULIANI M) 30 November 2000 (2000-11-30)
- D3: WO 00/25811 A (GORRINGE ANDREW RICHARD ;HUDSON MICHAEL JOHN (GB); MICROBIOLOGICAL) 11 May 2000 (2000-05-11)
- D4: WO 01/52885 A (PIZZA MARIAGRAZIA ;RAPPUOLI RINO (IT); CHIRON SPA (IT); GIULIANI M) 26 July 2001 (2001-07-26)
- D5: WO 99/31132 A (JENNINGS MICHAEL PAUL ;PEAK IAN RICHARD ANSELM (AU); UNIV QUEENSLA) 24 June 1999 (1999-06-24)
- D6: WO 99/55873 A (SMITHKLINE BEECHAM BIOLOG ;THONNARD JOELLE (BE)) 4 November 1999 (1999-11-04)
- D7: RUNE ANDERSEN S ET AL: "Lipopolysaccharide heterogeneity and escape mechanisms of *Neisseria meningitidis*: possible consequences for vaccine development" MICROBIAL PATHOGENESIS, ACADEMIC PRESS LIMITED,

1

34.

NEW YORK, NY, US, vol. 23, 1997, pages 139-155, XP002108656 ISSN: 0882-4010

2.2 The amended claims received with the letter from 25.01.2005 do not introduce subject-matter which extends beyond the content of the application as originally filed and therefore meets the requirements of Article 19(2) PCT

2.3 NOVELTY (Art. 33(2) PCT)

2.3.1 In view of the prior art cited, the subject-matter of claims 1-15,45-91 (partially), 24 (completely) insofar related to immunogenic compositions comprising Hsf (invention 4), is considered to be novel.

2.3.2 In view of the prior art cited, the subject-matter of claims 1-10,13,45-91 (partially), 23 (completely) insofar related to immunogenic compositions comprising Hap (invention 5), is considered to be novel.

2.3.3 In view of the prior art cited, the subject-matter of claims 1-10,45-81 (partially), 14,15,27,28,82-91 (completely) insofar related to immunogenic compositions comprising LPS (invention 20), is considered to be novel.

2.3.4 In view of the prior art cited, the subject-matter of claims 1-3,5-10,45-91 (partially) and 11,13,20 (completely) insofar related to immunogenic compositions comprising TbpA high (invention 21), is considered to be novel.

2.3.5 The present application satisfies the criterion set forth in Article 33(2) PCT because the subject-matter of the claims (insofar related to the examined inventions) is new in respect of prior art as defined in the regulations (Rule 64(1)-(3) PCT).

2.4 INVENTIVE STEP (Art. 33(3) PCT)

2.4.1 Invention 4 : related to immunogenic compositions comprising Hsf

292
290

- 2.4.2** For inventive step analysis of claims 1 and 2, related to immunogenic compositions comprising Hsf, D5 is considered to represent the most relevant state of the art and discloses Hsf from *Neisseria meningitidis* for use in vaccine compositions for the treatment or prevention of *Neisseria meningitidis* infection. The subject-matter of claims 1 and 2 differs in that an immunogenic composition comprising Hsf and one or more different antigens selected from different categories is claimed.
- 2.4.3** The problem to be solved by the subject matter of claims 1 and 2 may therefore be regarded as the provision of alternative immunogenic composition comprising Hsf. The solution would be an immunogenic composition comprising Hsf and one or more different antigens selected from different categories.
- 2.4.4** This solution cannot however be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) because D5 states that Hsf can be mixed with other antigens from *Neisseria meningitidis* in an immunogenic composition. It would therefore be obvious for the skilled person to make an immunogenic composition comprising Hsf and one of the antigens listed in claim 2. Moreover, the present application does not provide evidence that any combination of a *Neisseria* antigen and Hsf would result in the induction of an immune response and therefore, it does not solve the problem of the present application and is not considered to be inventive. Except for the combination of Hsf and TbpA which is considered to be inventive (see 2.4.6), there is no evidence that other combinations of 2 proteins one of which being Hsf have an unexpected effect over D5. Example 11 discloses blocking of adhesion of *Neisseria* to HUVEC cells using a combination of anti-sera against FhaB, Hsf and Hap. However, since the a control experiment with only anti-Hsf is lacking it is impossible to conclude that the addition of anti-sera against FhaB and Hap is inducing an additional adhesion blocking effect. Moreover, it seems that the results depend also on the adjuvant used (see figure 8A group 5 versus 6) and therefore, it cannot be concluded that a combination of Hsf, FhaB and Hap has an advantageous effect over the prior art. Also from figure 8B, it cannot be concluded that other specific combinations of Hsf are inventive over the prior art.
- 2.4.5** Claims 3-10, 24, 45-60, 82-91, insofar dependent on claims 1 and 2, do not appear to contain any additional features which, in combination with the

283
291

features of any claim to which they refer, involve an inventive step because the features are disclosed in the prior art documents (see D1, page 20, line 13-22; page 31, line 1-22; page 33, line 1 - page 34, line 17; page 36, line 5-32; example 8, claims 14-20,36,37 ; D2, page 54, line 27 - page 55, line 21; D4, page 8, line 24 - page 10, line 17; page 33, line 32 - page 35, line 22; claims 1,2,4-8; D5) or because the present application does not show any effect of these features.

- 2.4.6** Dependent claims 11 and 12 are considered to be inventive because the application clearly shows that the combination of Hsf and TbpA results in an improved Neisserial immunogenic composition and it would not have been obvious for the skilled person to select Hsf and TbpA from the known Neisserial antigens in order to obtain a better immunogenic composition. The results presented in example 20 also indicate that combinations of Hsf and TbpA with other Neisserial proteins (e.g. Hap, FrpA/C, LbpA and D15, however, to a much lesser extent for Fha, PilQ, NspA and FrpC) might induce even a better immunogenic response. However, this is not considered to be an indication that combinations of Hsf with each of these individual proteins will induce this improved immune response.
- 2.4.7** The subject-matter of claims 13-15,45-60,82-91 insofar dependent on the inventive claims 11 and 12, are also considered to be inventive.
- 2.4.8** Independent claims 61,62,63,66,69,70,76-81 are considered to be inventive insofar these claims relate to vaccine compositions comprising Hsf and TbpA or polynucleotides encoding Hsf and TbpA, methods of treatment using these vaccines, use of these vaccines in the preparation of a medicament for the treatment of Neisserial infection, genetically engineered neisserial strain with upregulated Hsf and TbpA, methods of making these immunogenic composition and vaccines, methods of preparing an immune globulin by immunisation with a vaccine comprising Hsf and TbpA, the immune globulin preparation, method of treatment using the immune globulin preparation and use of the immune globulin in the manufacture of a medicament for treatment of Neisserial infections.

11

2.4.9 Invention 5 : related to immunogenic compositions comprising Hap

- 2.4.10** For inventive step analysis of claim 1 and 2, related to immunogenic compositions comprising Hap, Document D6 is considered to represent the most relevant state of the art and discloses Hap (=BASB006) from *Neisseria meningitidis* for use in vaccine compositions for the treatment or prevention of *Neisserial meningitidis* infection. (see abstract; page 3, line 14-21; page 4, line 1-10; page 25, line 9-24; page 26, line 9-10; page 32, line 13 - page 33, line 14; page 35, line 4-6; page 36, line 26 - page 37, line 7; page 39, line 1-19; example 3; claims 17-19). The subject-matter of claims 1 and 2 differs in that an immunogenic composition comprising Hap and one or more different antigens selected from different categories is claimed.
- 2.4.11** The problem to be solved by the subject matter of claims 1 and 2 may therefore be regarded as the provision of alternative immunogenic compositions comprising Hap. The solution would be an immunogenic composition comprising Hap and one or more different antigens selected from different categories.
- 2.4.12** This solution cannot however be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) because D6 states that Hap can be mixed in an immunogenic composition with other antigens from *Neisseria meningitidis*. It would therefore be obvious for the skilled person to make an immunogenic composition comprising Hap and one of the antigens listed in claim 2. Moreover, the present application does not provide evidence that any combination of a *Neisserial* antigen and Hap would result in the induction of an immune response and therefore, it does not solve the problem of the present application and is not considered to be inventive.
- 2.4.13** Dependent claims 3-10,23,45-60,82-91 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, involve an inventive step because the features are disclosed in the prior art documents (see e.g. D1 and D6) or because the present application does not show any effect of these features.
- 2.4.14** Dependent claim 13 is considered to be inventive because the application shows that the combination of Hsf and TbpA and Hap results in an improved

295
293

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/08571

Neisserial immunogenic composition and it would not have been obvious for the skilled person to select Hsf and TbpA and Hap from the known Neisserial antigens in order to obtain a better immunogenic composition.

- 2.4.15** Although not claimed as such, the combination of Hap, Hsf and Fha in the presence of AIPO4 as adjuvant seems to induce a improved immune response in comparison with Hap + AIPO4. Therefore, this combination could be considered to involve an inventive step, although the effect is also dependent on the adjuvant used (see figure 8A, group 5 versus group 6).
- 2.4.16** Independent claims 61,62,63,66,69,70,76-81 are considered to be inventive insofar these claims are related to the composition of claim 13.
- 2.4.17** **Invention 20 : related to immunogenic compositions comprising LPS**
- 2.4.18** For inventive step analysis of claim 1 and 2, related to immunogenic compositions comprising LPS immunotype L2 or L3, Document D 7 is considered to represent the most relevant state of the art and an outer membrane vesicle vaccine comprising outer membrane proteins and LPS (see page 140, column 1). The subject-matter of claims 1 and 2 differs in that an immunogenic composition comprising LPS and one or more different antigens selected from different categories is claimed.
- 2.4.19** The problem to be solved by the subject matter of claims 1 and 2 may therefore be regarded as the provision of alternative immunogenic compositions comprising LPS. The solution would be an immunogenic composition comprising LPS and one or more different antigens selected from different categories.
- 2.4.20** This solution cannot however be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) because D7 already describes a vaccine comprising LPS and outer membrane proteins and indicates that LPS seems to help to preserve conformational epitopes of some OMP's. Therefore, it would be obvious for the skilled person to make an immunogenic composition comprising LPS and one of the antigens listed in claim 2. Moreover, the present application does not provide evidence that any combination of a Neisserial antigen and LPS would

292

296
274

result in the induction of an immune response and therefore, the subject-matter of claims 1 and 2 does not solve the problem of the present application and is not considered to be inventive.

2.4.21 Dependent claims 3-10,27,28,45-60,82-91 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, involve an inventive step because the features are disclosed in the prior art documents cited or because the present application does not show any effect of these features.

2.4.22 As already, discussed above, the subject-matter of claims 14 and 15 is considered to be inventive (see point 2.4.6-2.4.7).

2.4.23 Independent claims 61,62,63,66,69,70,76-81 are considered to be inventive insofar these claims are related to the compositions of claim 14,15.

2.4.24 **Invention 21 : related to immunogenic compositions comprising TbpA high**

2.4.25 For inventive step analysis of claim 1 and 2, related to immunogenic compositions comprising TbpA high, D3 is considered to represent the closest prior art and discloses immunogenic compositions comprising TbpA and TbpB, and other components from Neisseria e.g. Cu, Zn-Superoxide dismutase. D3 also discloses a composition comprising TbpA and Neisserial meningitidis outer membrane vesicles, enriched with Tbp (see page 3, line 6-19; page 7, paragraph 5 - page 8, paragraph 3; page 8, last paragraph; claims 1,3,4,10-14)). The subject-matter of claims 1 and 2 differs in that other immunogenic compositions comprising TbpA high and another neisserial antigen selected from another category is claimed.

2.4.26 The problem to be solved by the subject matter of claims 1 and 2 may therefore be regarded as the provision of alternative immunogenic compositions comprising TbpA high. The solution would be an immunogenic composition comprising TbpA high and one or more different antigens selected from different

274

298
295

categories.

- 2.4.27** This solution cannot however be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) because D3 already discloses combinations of TbpA high and other antigens and it would therefore be obvious for the skilled person to make an immunogenic composition comprising TbpA and one of the antigens listed in claim 2. Moreover, the present application does not provide evidence that these combinations of a Neisserial antigen and TbpA high would result in the induction of an immune response and therefore, the subject-matter of claims 1 and 2 does not solve the problem of the present application and is not considered to be inventive. The results presented in example 20 indicate that combinations of Hsf and TbpA with other Neisserial proteins (e.g. Hap, FrpA/C, LbpA and D15, however, to a much lesser extent for Fha, PilQ, NspA and FrpC) might induce even a better immunogenic response. However, this is not considered to be an indication that combinations of TbpA with each of these individual proteins will induce this improved immune response.
- 2.4.28** Dependent claims 3,5-10,20 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, involve an inventive step because the features are disclosed in the prior art documents cited or because the present application does not show any effect of these features.
- 2.4.29** As already discussed above, the subject-matter of claims 11 and 13-15 is considered to be inventive (see point 2.4.6 - 2.4.7).
- 2.4.30** Independent claims 61,62,63,66,69,70,76-81 are considered to be inventive insofar these claims are related to the inventive compositions of claims 11, 13-15.
- 2.4.31** The present application does therefore not satisfy the criterion set forth in Article 33(3) PCT and the subject-matter of claims 1-10,20,23,24,27,28,45-91 does not involve an inventive step (Rule 65(1)(2) PCT). The subject-matter of claims 11-15 is considered to involve an inventive step.

295

296
296

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/EP 03/08571

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

2.5 INDUSTRIAL APPLICABILITY (Art. 33(4) PCT)

- 2.5.1** For the assessment of the present claims 63-65,80 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

296

EPO - DG 1

03.02.2005

(78)

Amended claim set

1. An immunogenic composition comprising two or more different antigens, wherein the antigens are selected from at least two of the following categories:
 - a) at least one Neisserial adhesin;
 - b) at least one Neisserial autotransporter;
 - c) at least one Neisserial toxin;
 - d) at least one Neisserial Fe acquisition protein; or
 - e) at least one Neisserial membrane associated protein, preferably integral outer membrane protein;

and wherein the antigens, where present in an outer membrane vesicle, have been upregulated in the outer membrane vesicle.
2. The immunogenic composition of claim 1, wherein the antigens are selected from at least two of the following categories:
 - a) at least one Neisserial adhesin selected from the group consisting of FhaB, NspA, PilC, Hsf, Hap, MafA, MafB, Omp26, NMB0315, NMB0995, NMB1119 and NadA;
 - b) at least one Neisserial autotransporter selected from the group consisting of Hsf, Hap, IgA protease, AspA and NadA;
 - c) at least one Neisserial toxin selected from the group consisting of FrpA, FrpC, FrpA/C, VapD, NM-ADPRT, and either or both of LPS immunotype L2 and LPS immunotype L3;
 - d) at least one Neisserial Fe acquisition protein selected from the group consisting of TbpA high, TbpA low, TbpB high, TbpB low, LbpA, LbpB, P2086, HpuA, HpuB, Lipo28, Sibp, FbpA, BfrA, BfrB, Bcp, NMB0984 and NMB0293; or
 - e) at least one Neisserial membrane associated protein, preferably integral outer membrane protein selected from the group consisting of PilQ, OMP85, FhaC, NspA, LbpA, HpuB, TspA, TspB, TdfH, PorB, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HipA, MitA, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA and PldA.
3. The immunogenic composition of claim 1 or 2 which is a subunit composition
4. The immunogenic composition of claim 3 comprising at least 2 antigens selected from the following list: FhaB, NspA, passenger domain of Hsf, passenger domain of Hap, surface exposed domain of OMP85, FrpA, FrpC, TbpB, LbpB, PldA, PilC, Lipo28 and either or both of LPS immunotype L2 and LPS immunotype L3.
5. The immunogenic composition of claim 1 or 2 comprising an outer membrane vesicle preparation, wherein the antigens have been upregulated (preferably recombinantly) in the outer membrane vesicle.
6. The immunogenic composition of claim 5 comprising at least two antigens selected from the following list which have been upregulated in the outer membrane vesicle: NspA, Hsf, Hap, OMP85, AspA, HpuA, HpuB, TspA, TspB, FhaC, TbpA (high), TbpA (low), LbpA, TbpB, LbpB, PilQ, NM-ADPRT, P2086, TdfH, PorB, MafA, MafB, HimD, HisD, GNA1870,

OstA, HlpA, MltA and PldA; and optionally comprising either or both of LPS immunotype L2 and LPS immunotype L3.

7. The immunogenic composition of claim 1 or 2 comprising a subunit composition having one or more of the antigens, and an outer membrane vesicle preparation having at least one antigen which has been upregulated in the outer membrane vesicle.
8. The immunogenic composition of claim 7 comprising a subunit composition and an outer membrane vesicle preparation wherein the subunit composition comprises at least one antigen selected from the following list: FhaB, NspA, passenger domain of Hsf, passenger domain of Hap, surface exposed domain of OMP85, FrpA, FrpC, TbpB, LbpB, PilC, Lipo28 and the outer membrane vesicle preparation having at least one different antigen selected from the following list, which has been recombinantly upregulated in the outer membrane vesicle: NspA, Hsf, Hap, OMP85, AspA, HpuA, HpuB, TspA, TspB, FhaC, TbpA (high), TbpA (low), LbpA, TbpB, LbpB, PilQ, NM-ADPRT, P2086, TdfH, PorB, MafA, MafB, HimD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, MltA and PldA; and optionally comprising either or both of LPS immunotype L2 and LPS immunotype L3, preferably within the outer membrane vesicle preparation.
9. The immunogenic composition of claims 5-8 comprising at least two different outer membrane vesicle preparations of claim 5 or 6.
10. The immunogenic composition of claim 9 wherein one outer membrane vesicle preparation is immunotype L2 and one outer membrane vesicle preparation is immunotype L3.
11. The immunogenic composition of claims 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 wherein Hsf and TbpA (high) are selected.
12. The immunogenic composition of claims 1-2 or 5-11, wherein Hsf and TbpA (low) are selected.
13. The immunogenic composition of claims 11 or 12 wherein one or more additional antigens from a list consisting of Hap, LbpB, OMP 85 and FrpA are further selected.
14. The immunogenic composition of claims 11-13 wherein LPS Immunotype L2 is further selected.
15. The immunogenic composition of claims 11-14 wherein LPS immunotype L3 is further selected.
16. The immunogenic composition of claims 1-15 wherein FhaB is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of : PilC, MafA, MafB, Omp28, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpVC, NadA, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (low), TbpA(high), TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, Hap, IgA protease, AspA, PilQ, MltA, HimD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, NspA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Slbp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD and either or both of LPS immunotype L2 and LPS immunotype L3.

17. The immunogenic composition of claims 1-16 wherein NspA is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of : PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, NadA, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (low), TbpA(high), TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, Hap, IgA protease, AspA, PilQ, MltA, HlmD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD and either or both of LPS immunotype L2 and LPS immunotype L3.
18. The immunogenic composition of claims 1-17 wherein NadA is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of : PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (low), TbpA(high), TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, Hap, IgA protease, AspA, PilQ, MltA, HlmD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD and either or both of LPS immunotype L2 and LPS immunotype L3.
19. The immunogenic composition of claims 1-18 wherein TbpA (low) is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpA(high), TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, Hap, IgA protease, AspA, PilQ, MltA, HlmD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD and either or both of LPS immunotype L2 and LPS immunotype L3.
20. The immunogenic composition of claims 1-19 wherein TbpA (high) is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, Hap, IgA protease, AspA, PilQ, MltA, HlmD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD and either or both of LPS immunotype L2 and LPS immunotype L3.
21. The immunogenic composition of claims 1-20 wherein LbpB is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, Hap, IgA protease, AspA, PilQ, MltA, HlmD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD and either or both of LPS immunotype L2 and LPS immunotype L3.
22. The immunogenic composition of claims 1-21 wherein OMP85 is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, FrpA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, Hap, IgA protease, AspA, PilQ, MltA, HlmD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086,

Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD and either or both of LPS Immunotype L2 and LPS Immunotype L3.

23. The immunogenic composition of claims 1-22 wherein Hap is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, FrpA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, PilQ, MitA, HlmD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD and either or both of LPS Immunotype L2 and LPS immunotype L3.
24. The immunogenic composition of claims 1-23 wherein Hsf is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, FrpA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, PilQ, MitA, HlmD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD and either or both of LPS immunotype L2 and LPS Immunotype L3.
25. The immunogenic composition of claims 1-24 wherein Frp A is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, PilQ, MitA, HlmD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD and either or both of LPS immunotype L2 and LPS Immunotype L3.
26. The immunogenic composition of claims 1-25 wherein FrpC is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, PilQ, MitA, HlmD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD and either or both of LPS immunotype L2 and LPS Immunotype L3.
27. The immunogenic composition of claims 1-26 wherein LPS Immunotype L2 is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, PilQ, MitA, HlmD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD and LPS Immunotype L3.
28. The immunogenic composition of claims 1-27 wherein LPS Immunotype L3 is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease,

AspA, PilQ, MltA, HlmD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0984, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT and VapD.

29. The immunogenic composition of claims 1-28 wherein PilQ is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, MltA, HlmD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0984, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT and VapD.
30. The immunogenic composition of claims 1-29 wherein HlpA is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, MltA, HlmD, HisD, GNA1870, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0984, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT and VapD.
31. The immunogenic composition of claims 1-30 wherein MltA is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, HlmD, HisD, GNA1870, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0984, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT and VapD.
32. The immunogenic composition of claims 1-31 wherein GNA1870 is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, HlmD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0984, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT and VapD.
33. The immunogenic composition of claims 1-32 wherein NM-ADPRT is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, HlmD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0984, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, and VapD.
34. The immunogenic composition of claims 1-33 wherein MafA is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, HlmD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0984, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, and VapD.
35. The immunogenic composition of claims 1-34 wherein MafB is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, HlmD, HisD,

OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, and VapD.

36. The immunogenic composition of claims 1-35 wherein NMB0315 is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, and VapD.
37. The immunogenic composition of claims 1-36 wherein NMB1119 is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, and VapD.
38. The immunogenic composition of claims 1-37 wherein HisD is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, and VapD.
39. The immunogenic composition of claims 1-38 wherein LbpA is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, and VapD.
40. The immunogenic composition of claims 1-39 wherein NMB 0995 is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, and VapD.
41. The immunogenic composition of claims 1-40 wherein Lipo28 is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, and VapD.
42. The immunogenic composition of claims 1-41 wherein HimD is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, OstA, TspA, TspB, P2086, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, and VapD.

43. The immunogenic composition of claims 1-42 wherein NMB1313 is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1853, HtrA, PldA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, OstA, TspA, TspB, P2086, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, and VapD.
44. The immunogenic composition of claims 1-43 wherein NMB1853 is selected together with at least one further antigen selected from the group consisting of: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, HtrA, PldA, TbpB(low), TbpB(high), HpuA, HpuB, IgA protease, AspA, OstA, TspA, TspB, P2086, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, and VapD.
45. The immunogenic composition of claims 5-44 wherein a host cell from which the outer membrane vesicle preparation is derived has been engineered so as to down-regulate the expression from one or more of IgtB or IgtE, preferably the former.
46. The immunogenic composition of claims 5-45 wherein a host cell from which the outer membrane vesicle preparation is derived is unable to synthesize capsular polysaccharide and has preferably been engineered so as to down-regulate the expression from one or more of slaD, ctrA, ctrB, ctrC, ctrD, synA (equivalent to synX and slaA) or synB (equivalent to slaB and synC (equivalent to slaC)), preferably slaD.
47. The immunogenic composition of claims 5-46 wherein a host cell from which the outer membrane vesicle preparation is derived has been engineered so as to down-regulate the expression of one or more of OpC, OpA or PorA, preferably PorA.
48. The immunogenic composition of claims 5-47 wherein a host cell from which the outer membrane vesicle preparation is derived has been engineered so as to down-regulate the expression of FrpB.
49. The immunogenic composition of claims 5-48 wherein a host cell from which the outer membrane vesicle preparation is derived has been engineered so as to down-regulate the expression from msbB and/or htrB, preferably msbB.
50. The immunogenic composition of claims 5-49 wherein the outer membrane vesicle preparation contains LPS which is conjugated to an outer membrane protein (OMP).
51. The immunogenic composition of claim 50 wherein LPS is conjugated (preferably intra-bleb) to OMP in situ in the outer membrane vesicle preparation.
52. The immunogenic composition of claims 1-51 comprising an antigen derived from *Neisseria meningitidis*, preferably serogroup B.
53. The immunogenic compositions of claims 1-52 comprising an antigen derived from *Neisseria gonorrhoeae*.

54. The immunogenic composition of claims 1-52 wherein all neisserial antigens are derived from *N.meningitidis*, preferably serogroup B.
55. The immunogenic composition of claims 1-54 further comprising one or more bacterial capsular polysaccharides or oligosaccharides.
56. The immunogenic composition of claim 55 wherein the capsular polysaccharides or oligosaccharides are derived from bacteria selected from the group consisting of: *Neisseria meningitidis* serogroup A, C, Y and W-135, *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae*, Group A Streptococci, Group B Streptococci, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*.
57. The immunogenic composition of claims 55-56 wherein the capsular polysaccharide or oligosaccharide is conjugated to a protein.
58. The immunogenic composition of claims 1-57 comprising an adjuvant.
59. The immunogenic composition of claim 58 comprising aluminium salts, preferably aluminium phosphate.
60. The immunogenic composition of claim 58 or 59 comprising 3D-MPL.
61. A vaccine comprising the immunogenic composition of claims 1-60 and a pharmaceutically acceptable carrier.
62. A vaccine comprising one or more polynucleotide(s) encoding two or more different proteins whose expression is driven by a eukaryotic promoter, wherein the proteins are selected from at least two of the following categories:
 - a) at least one Neisserial adhesin selected from the group consisting of FhaB, NspA, PilC, Hsf, Hap, MafA, MafB, Omp26, NMB0315, NMB0995, NMB1119 and NadA;
 - b) at least one Neisserial autotransporter selected from the group consisting of Hsf, Hap, IgA protease, AspA and NadA;
 - c) at least one Neisserial toxin selected from the group consisting of FrpA, FrpC, FrpA/C, VapD and NM-ADPRT;
 - d) at least one Neisserial Fe acquisition protein selected from the group consisting of TbpA high, TbpA low, TbpB high, TbpB low, LbpA, LbpB, P2086, HpuA, HpuB, Lipo28, Sibp, FbpA, BfrA, BfrB, Bcp, NMB0864 and NMB0293; or
 - e) at least one Neisserial membrane associated protein, preferably integral outer membrane protein selected from the group consisting of PilQ, OMP85, FhaC, NspA, LbpA, HpuB, TspA, TspB, TdfH, PorB, HimD, HlsD, GNA1870, OslA, HipA, MHA, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA and PldA.
63. A method for treatment or prevention of Neisserial disease comprising administering a protective dose of the vaccine of claims 61-62 to a host in need thereof.
64. The method of claim 63 in which *Neisseria meningitidis* infection is prevented or treated.
65. The method of claim 63 in which *Neisseria gonorrhoeae* infection is prevented or treated.

66. A use of the vaccine of claims 61-62 in the preparation of a medicament for treatment or prevention of *Neisserial* infection.
67. The use of claim 66 in which *Neisseria meningitidis* infection is prevented or treated.
68. The use of claim 66 in which *Neisseria gonorrhoeae* infection is prevented or treated.
69. A genetically engineered *Neisserial* strain from which the outer membrane vesicle preparation of claims 5-60 is derived.
70. A method of making the immunogenic composition of claim 1-60 comprising a step of mixing together at least two antigens from *Neisseria*.
71. A method of making the immunogenic composition of claims 5-60 comprising a step of isolating outer membrane vesicles from a *Neisserial* culture.
72. The method of claim 71 comprising a further step of combining at least two outer membrane vesicle preparations.
73. The method of claim 72 wherein at least one outer membrane vesicle preparation contains LPS of immunotype L2 and at least one outer membrane vesicle preparation contains LPS of immunotype L3.
74. The method of claims 71-73 wherein the outer membrane vesicles are isolated by extracting with a concentration of DOC of 0 - 0.5%.
75. The method of claim 74 wherein the outer membrane vesicles are isolated by extracting with a concentration of DOC of 0.02%-0.4%, 0.04%-0.3%, 0.06%-0.2%, 0.08%-0.15% or preferably around or exactly 0.1%.
76. A method, of making the vaccine of claim 61 comprising a step of combining the immunogenic composition of claims 1-60 with a pharmaceutically acceptable carrier.
77. A method of preparing an immune globulin for use in prevention or treatment of *Neisserial* infection comprising the steps of immunising a recipient with the vaccine of claim 61 and isolating immune globulin from the recipient.
78. An immune globulin prepared by the method of claim 77.
79. A pharmaceutical composition comprising the immune globulin of claim 78 and a pharmaceutically acceptable carrier.
80. A method for treatment or prevention of *Neisserial* infection comprising a step of administering to a patient an effective amount of the pharmaceutical preparation of claim 79.
81. A use of the pharmaceutical preparation of claim 79 in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of *Neisserial* disease.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

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

Para:

STEPHEN, Robert
GlaxoSmithKline
GSK House
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9EP
Reino Unido

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
1 de Febrero de 2005 (01.02.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
CLJ/B45315

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2003/008571

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
31 de Julio de 2003 (31.07.2003)

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

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

Nombre y Dirección

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

País de Nacionalidad
BE

País de Residencia
BE

No. Teléfono

No. Facsímile

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

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

País de Nacionalidad
BE

País de Residencia
BE

No. Teléfono

No. Facsímile

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

Facsímile No. (41-22) 338.70.80

Funcionario autorizado

Alexandre BOUVIER

Teléfono No. (41-22) 338 8765

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:

STEPHEN, Robert
GlaxoSmithKline
GSK House
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9EP
United Kingdom

Date of mailing (day/month/year) 01 February 2005 (01.02.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference CLJ/B45315	
International application No. PCT/EP2003/008571	International filing date (day/month/year) 31 July 2003 (31.07.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:	
☒ the applicant	☒ the inventor GlaxoSmithKline Corporate IP ☐ the common representative
Name and Address GORAJ, Karine 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 GORAJ, Carine 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.

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) 338.70.80	Authorized officer Alexandre BOUVIER Telephone No. (41-22) 338 8765
--	---

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material.



Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**,
sociedad existente y organizada de conformidad con
las leyes de Bélgica.

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

Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Rixensart, Bélgica.

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLORED A RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 5° Piso

Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.890.713 TP 53.215

④

Número de expediente:

05-007.266

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada modificación en el nombre del inventor
Karine Gora] a Carline Gora].

⑥

Comprobante de pago No. 05-24,349

Fecha Abril 8 de 2005

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes, si fuere el caso.



Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALICIA LLORED A RICAURTE

FIRMA



C.C.39.890.713

T.P. 53.215

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

312
310

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 24,349
FECHA : ABRIL 8 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29721120	08/04/2005	6,306,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEÑAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Extract Publisher
Folio 313

PATENTE	☒	MODELO DE UTILIDAD	☐	DISEÑO INDUSTRIAL	☐
SOLICITANTES, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES <u>GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.</u>					341
SOLICITUD INTERNACIONAL NO. <u>PCT/EP2003/008571</u>					311
DOMICILIO <u>RIXENSART, BELGICA</u>					
Representante Legal <u>ALICIA LLOREDA RICAURTE</u>					
TITULO <u>"COMPOSICIONES DE VACUNA DE NEISSERIA QUE COMPRENDEN UNA COMBINACION DE ANTIGENOS"</u>					
CLASIFICACION <u>A61K 39/095</u>					
EXPEDIENTE No. <u>05-007.266</u> FECHA DE SOLICITUD <u>28-01-2005</u> ROLLO MICROFILM					
CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA					
PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE					
TRASPASO A					
INVENTORES <u>BERTHET, Francois-Xavier, Jacques; BIEMANS, Ralph; DENOEL, Philippe; FERON, Christiane; GORAJ, Carine; POOLMAN, Jan y WEYNANTS, Vincent</u>					
O					

(FORMA P-104)

EXTRACTO

Solicitud Internacional No
PCT/EP2003/008571

21
05-007 286

22
08-01-2005

31
0218037 0 0225524 8
0218036 2 0225531 3
0218035 4 0230164 6
0218051 1 0230168 7
0220197 8 0230170 3
0220199 4 0305028 3

32
02/08/02 01/11/02
02/08/02 01/11/02
02/08/02 24/12/02
02/08/02 24/12/02
30/08/02 24/12/02
30/08/02 05/03/03

33
GB

51

74
ALICIA LLORED A RICAURTE

72 BERTHET, Francois-Xavier Jacques BIEMANS Ralph, DENOEL
Philippe, FERON Christiane GORAJ, Carine, POOLMAN, Jan y
WEYNANTS, Vincent

71 GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S A
RIXENSART, BELGICA

54 TITULO "COMPOSICIONES DE VACUNA DE NEISSERIAL QUE COMPRENDEN UNA
COMBINACION DE ANTIGENOS"

405
312

Título No

Fecha

(57) Reivindicación número 1 -

Dibujo Característico
se puede pegar aquí
6 cms x cms

57) Reivindicación número 1 -

Una composición inmunogénica que comprende dos o más antígenos diferentes, en donde los antígenos se seleccionan de por lo menos dos de las siguientes categorías

- a) por lo menos una adhesina Neisserial
- b) por lo menos una autotransportadora Neisserial,
- c) por lo menos una toxina Neisserial,
- d) por lo menos una proteína de adquisición de Fe Neisserial, o
- e) por lo menos una proteína asociada con la membrana Neisserial, preferiblemente proteína de membrana exterior integral

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

Reivindicación número 62 -

Una vacuna que comprende uno o más polinucleótido(s) que codifican dos o más diferentes proteínas cuya expresión se conduce a través de un promotor eucariótico, en donde las proteínas se seleccionan de por lo menos dos de las siguientes categorías

- a) por lo menos una adhesina Neisserial seleccionada del grupo que consiste de FhaB, NspA, PilC, Hap, MafA, MafB, Omp26, NMB0315, NMB0995, NMB 1119 y NadA,
- b) por lo menos una autotransportadora Neisserial seleccionada del grupo que consiste de Hsf, Hap, -porteasa IgA, -AspA y NadA,
- c) por lo menos una toxina Neisserial seleccionada del grupo que consiste de FrpA, FrpC, FrpA/C, VapD y NM-ADRT,
- d) por lo menos una proteína de adquisición de Fe Neisserial seleccionada del grupo que consiste de TbpA alto, TbpA bajo, TbpB alto, TbpB bajo, LbpA, LbpB, P2086, HpuA, HpuB, Lipo28, Sibp, FbpA, BfrA, BfrB, Bcp, NMB0964 y NMB0293, o
- e) por lo menos una proteína asociada con la membrana Neisserial, preferiblemente una proteína de membrana exterior integral seleccionada del grupo que consiste de PilQ, OMP85, FhaC, NspA, LbpA, HpuB, TspA, TspB, TdfH, PorB, HlmD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, MltA, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA y PldA

REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica que comprende dos o más antígenos diferentes, en donde los antígenos se seleccionan de por lo menos dos de las siguientes categorías:

5

- a) por lo menos una adhesina Neisserial;
- b) por lo menos una autotransportadora Neisserial;
- c) por lo menos una toxina Neisserial;
- d) por lo menos una proteína de adquisición de Fe Neisserial; o
- 10 e) por lo menos una proteína asociada con la membrana Neisserial, preferiblemente proteína de membrana exterior integral.

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

15

2. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los antígenos se seleccionan de por lo menos dos de las siguientes categorías:

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

b) por lo menos una autotransportadora Neisserial seleccionada del grupo
25 que consiste de Hsf, Hap, portasa IgA, AspA y NadA;

c) por lo menos una toxina *Neisserial* seleccionada del grupo que consiste de FrpA, FrpC, FrpAC, VapD, NM-ADRT, y cualquiera o ambos del Inmunotipo L2 de LPS o el inmunotipo L3 de LPS;

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

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

3. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, la cual es
15 una composición de subunidad.

4. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende por lo menos 2 antígenos seleccionados de la siguiente lista: FhaB, NspA, el dominio pasajero de Hsf, el dominio pasajero de Hap, el dominio de superficie expuesta de
20 OMP85, FrpA, FrpC, TbpB, LbpB, PldA, PilC, Lipo28 y cualquiera o ambos del Inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

5. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende una preparación de vesícula de membrana exterior, en donde los antígenos

han sido regulados en forma ascendente (preferiblemente recombinantemente) en la vesícula de membrana exterior.

6. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende
5 por lo menos dos antígenos seleccionados de la siguiente lista, los cuales han sido regulados en forma ascendente en la vesícula de membrana exterior: NspA, Hsf, Hap, OMP85, AspA, HpuA, HpuB, TspA, TspB, FhaC, TbpA (alto), TbpA (bajo), LbpA, TbpB, LbpB, PilQ, NM-ADPRT, P2086, TdfH, PorB, MafA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, MitA y PldA; y opcionalmente comprende cualquiera o ambos del inmutotipo L2 de LPS y
10 el inmutotipo L3 de LPS.

7. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende una composición de subunidad que tiene uno o más de los antígenos, y una preparación de vesícula de membrana exterior que tiene por lo menos un antígeno, el cual
15 ha sido regulado en forma ascendente en la vesícula de membrana exterior.

8. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende una composición de subunidad y una preparación de vesícula de membrana exterior, en donde la composición de subunidad comprende por lo menos uno de los antígenos
20 seleccionados de la siguiente lista: FhaB, NspA, el dominio pasajero de Hsf, el dominio pasajero de Hap, el dominio de superficie expuesta de OMP85, FrpA, FrpC, TbpB, LbpB, PilC, Lipo28, y la preparación de la vesícula de membrana exterior que tiene por lo menos un antígeno diferente seleccionado de la siguiente lista, el cual ha sido recombinantemente regulado en forma ascendente en la vesícula de membrana exterior:
25 NspA, Hsf, Hap, OMP85, AspA, HpuA, HpuB, TspA, TspB, FhaC, TbpA (alto), TbpA

(bajo), LbpA, TbpB, LbpB, PilQ, NM-ADPRT, P2086, TdfH, PorB, MafA, HimD, HlsD, GNA1870, OstA, HipA, MitA y PldA; y opcionalmente comprende cualquiera o ambos de inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS, preferiblemente dentro de la preparación de la vesícula de membrana exterior.

5

9. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-8, que comprende por lo menos dos preparaciones diferentes de vesícula de membrana exterior de la reivindicación 5 o 6.

10 10. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la preparación de la vesícula de membrana exterior es del inmunotipo L2, y una preparación de la vesícula de membrana exterior es del inmunotipo L3.

11. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 7, 8,
15 9 o 10, en donde se seleccionan Hsf y TbpA (alto).

12. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 o 5-11, en donde se seleccionan Hsf o TbpA (bajo).

20 13. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde además se seleccionan uno o más antígenos adicionales de una lista que consiste de Hap, LbpB, OMP 85 y FrpA.

14. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 11-13, en
25 donde además se selecciona el inmunotipo L2 de LPS.

15. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 11-14, en donde además se selecciona el inmutotipo L3 de LPS.

16. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-15, en donde
5 FhaB se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpAVC, NadA, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (bajo), TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HlmD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, NspA,
10 TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmutotipo L2 de LPS y el inmutotipo L3 de LPS.

17. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-16, en donde
15 NspA se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpAVC, NadA, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (bajo), TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HlmD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA,
20 TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmutotipo L2 de LPS y el inmutotipo L3 de LPS.

18. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-17, en donde
25 NadA se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo

que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (bajo), TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del Inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

19. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-18, en donde TbpA (bajo) se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpA (alto), TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

20. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-19, en donde TbpA (alto) se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, LbpB, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del Inmunotipo L2 de LPS y el Inmunotipo L3 de LPS.

21. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, en donde LbpB se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, FrpA, FrpC, FrpA/C, OMP85, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MitA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.
22. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-21, en donde OMP85 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, FrpA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MitA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.
23. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-22, en donde Hap se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, Hsf, FrpA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, PilQ, MitA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293,

NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del Inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

24. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-23, en donde
5 Hfs se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, FrpA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293,
10 NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el Inmunotipo L3 de LPS.

25. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-24, en donde FrpA se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo
15 que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, FrpC, FrpA/C, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, Hap, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del
20 inmunotipo L2 de LPS y el Inmunotipo L3 de LPS.

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

(alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HlmD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y cualquiera o ambos del inmunotipo L2 de LPS y el inmunotipo L3 de LPS.

5

27. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-26, en donde el inmunotipo L2 de LPS se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HlmD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT, VapD y el inmunotipo L3 de LPS.

10

28. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-27, en donde el inmunotipo L3 de LPS se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, PilQ, MltA, HlmD, HisD, GNA1870, OstA, HlpA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

15

20

29. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-28, en donde PilQ se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB

25

325
322

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

- 5 30. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-29, en donde HlpA se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, MltA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, TspA, TspB, 10 P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

31. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-30, en donde MltA se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo 15 que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, GNA1870, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

20

32. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-31, en donde GNA1870 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), 25 TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086,

325

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

33. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-32, en donde NM-ADPRT se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafA, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB y VapD.

10

34. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-33, en donde MafA se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB y VapD.

15

35. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-34, en donde MafB se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB y VapD.

20

36. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-35, en donde NMB0315 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB
5 (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB y VapD.

37. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-36, en donde NMB119 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del
10 grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, HisD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

15 38. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-37, en donde HisD se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Sibp,
20 NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

39. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-38, en donde LbpA se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, NMB0995, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB
25 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB (alto),

328
325

HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Slbp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

40. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-39, en donde
5 NMB 0995 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Lipo28, Slbp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

10

41. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-40, en donde
Lipo28 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo
que consiste de: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB
1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa
15 IgA, AspA, HimD, OstA, TspA, TspB, P2086, Slbp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH,
PorB, y VapD.

42. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-41, en donde
HimD se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo
20 que consiste de: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB
1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa
IgA, AspA, OstA, TspA, TspB, P2086, Slbp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB,
y VapD.

328

43. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-42, en donde NMB1313 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1953, HtrA, PldA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, OstA, TspA, TspB, P2086, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

44. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-43, en donde NMB1953 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo que consiste de: PilC, MafB, Omp26, FhaC, FbpA, Bcp, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, HtrA, PldA, TbpB (bajo), TbpB (alto), HpuA, HpuB, proteasa IgA, AspA, OstA, TspA, TspB, P2086, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB1119, TdfH, PorB, y VapD.

45. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-44, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de uno o más de IgtB o IgtE, preferiblemente el primero.

46. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-45, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior es incapaz de sintetizar el polisacárido capsular, y ha sido preferiblemente diseñada para así regular de manera descendente la expresión de uno o más de SiaD, crtA, ctrB, ctrC, ctrD, synA (equivalente a synX y SiaA) o synB (equivalente de SiaB y synC (equivalente de siaC), preferiblemente SiaD.

47. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-46, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de uno o más de OpC, OpA o PorA, preferiblemente PorA.

5

48. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-47, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de FrpB.

10

49. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-48, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de msbB y/o hrtB, preferiblemente msbB.

15

50. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-49, en donde la preparación de la vesícula de membrana exterior contiene LPS, el cual se conjuga con una proteína de membrana exterior (OMP).

20

51. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el LPS se conjuga (preferiblemente inter-ampolla) con OMP *in situ*, en la preparación de la vesícula de membrana exterior.

52. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-51, que comprende un antígeno derivado de *Neisseria meningitidis*, preferiblemente el serogrupo B.
- 5 53. Las composiciones inmunogénicas de acuerdo con las reivindicaciones 1-52, que comprende un antígeno derivado de *Neisseria gonorrhoeae*.
54. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-52, en donde todos los antígenos neisserial se derivan de *N. meningitidis*, preferiblemente del serogrupo B.
- 10 55. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-54, que además comprende uno o más polisacáridos u oligosacáridos capsulares bacterianos.
- 15 56. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 55, en donde los polisacáridos u oligosacáridos capsulares se derivan de bacterias seleccionadas del grupo que consiste de: serogrupo A, C, Y y W-135 de *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae*, Grupo A de *Streptococci*, Grupo B de *Streptococci*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.
- 20 57. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 55-56, en donde el polisacárido u oligosacárido capsular está conjugado a una proteína.
58. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-57, que comprende un auxiliar.
- 25

59. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 58, que comprende sales de aluminio, preferiblemente fosfato de aluminio.
60. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 58 o 59, que
5 comprende 3D-MPL.
61. Una vacuna que comprende la composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-60, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 62. Una vacuna que comprende uno o más polinucleótido(s) que codifican dos o más diferentes proteínas cuya expresión se conduce a través de un promotor eucariótico, en donde las proteínas se seleccionan de por lo menos dos de las siguientes categorías:
- 15 a) por lo menos una adhesina *Neisserial* seleccionada del grupo que consiste de FhaB, NspA, PilC, Hap, MafA, MafB, Omp26, NMB0315, NMB0995, NMB 1119 y NadA;
- b) por lo menos una autotransportadora *Neisserial* seleccionada del grupo que consiste de Hsf, Hap, proteasa IgA, AspA y NadA;
- 20 c) por lo menos una toxina *Neisserial* seleccionada del grupo que consiste de FrpA, FrpC, FrpA/C, VapD y NM-ADRT;
- d) por lo menos una proteína de adquisición de Fe *Neisserial* seleccionada del
25 grupo que consiste de TbpA alto, TbpA bajo, TbpB alto, TbpB bajo, LbpA,

LbpB, P2086, HpuA, HpuB, Lipo28, Sibp, FbpA, BfrA, BfrB, Bcp, NMB0964 y NMB0293; o

- 5 e) por lo menos una proteína asociada con la membrana Neisserial, preferiblemente una proteína de membrana exterior integral seleccionada del grupo que consiste de PilQ, OMP85, FhaC, NspA, LbpA, HpuB, TspA, TspB, TdfH, PorB, HlmD, HlsD, GNA1870, OstA, HlpA, MltA, NMB 1124, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA y PldA.
- 10 63. Un método para el tratamiento o prevención de enfermedad Neisserial que comprende la administración de una dosis protectora de la vacuna de acuerdo con las reivindicaciones 61-62 a un huésped en necesidad de la misma.
- 15 64. El método de acuerdo con la reivindicación 63, en el cual se previene o trata una infección por *Neisseria meningitidis*.
65. El método de acuerdo con la reivindicación 63, en el cual se previene o trata una infección por *Neisseria gonorrhoeae*.
- 20 66. Un uso de la vacuna de acuerdo con las reivindicaciones 61-62, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de infección Neisserial.
67. El uso de acuerdo con la reivindicación 66, en el cual se previene o trata infección por *Neisseria meningitidis*.

68. El uso de acuerdo con la reivindicación 66, en el cual se previene o trata infección por *Neisseria gonorrhoeae*.

69. Una cepa *Neisseria* genéticamente diseñada, a partir de la cual se deriva la
5 preparación de la vesícula de membrana exterior de acuerdo con las reivindicaciones 5-60.

70. Un método para hacer la composición inmunogénica de acuerdo con las
reivindicaciones 1-60, que comprende un paso de mezclar juntos por lo menos dos
10 antígenos de *Neisseria*.

71. Un método para hacer la composición inmunogénica de acuerdo con las
reivindicaciones 5-60, que comprende un paso de aislar las vesículas de membrana
exterior de un cultivo *Neisseria*.

15

72. El método de acuerdo con la reivindicación 71, que comprende un paso adicional
de combinar por lo menos dos preparaciones de vesícula de membrana exterior.

73. El método de acuerdo con la reivindicación 72, en donde por lo menos una
20 preparación de vesícula de membrana exterior contiene LPS del inmunotipo L2 y por lo
menos una preparación de vesícula de membrana exterior contiene LPS del inmunotipo
L3.

235
332

74. El método de acuerdo con las reivindicaciones 71-73, en donde las vesículas de membrana exterior se aíslan a través de la extracción con una concentración de DOC de 0-0.5%.
- 5 75. El método de acuerdo con la reivindicación 74, en donde las vesículas de membrana exterior se aíslan a través de extracción con una concentración de DOC de 0.02%-0.4%, 0.04%-0.3%, 0.08%-0.2%, 0.08%-0.15%, o preferiblemente cerca o exactamente 0.1%.
- 10 76. Un método para hacer la vacuna de acuerdo con la reivindicación 61, que comprende el paso de combinar la composición inmunogénica de las reivindicaciones 1-60 con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 77. Un método para preparar una globulina inmune para uso en la prevención o tratamiento de Infección Neisserial, que comprende los pasos de inmunizar un receptor con la vacuna de la reivindicación 61, y aislar globulina inmune del receptor.
78. Una globulina inmune preparada a través del método de la reivindicación 77.
- 20 79. Una composición farmacéutica que comprende la globulina inmune de la reivindicación 78 y un portador farmacéuticamente aceptable.
80. Un método para el tratamiento de Infección Neisserial que comprende un paso para administrar a un paciente una cantidad efectiva de la preparación farmacéutica de la
25 reivindicación 79.

17

81. Un uso de la preparación farmacéutica de la reivindicación 79, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedad Neisserial.

82. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 5-80, que
5 comprende una ampolla meningocócica del inmunotipo L2 y una ampolla meningocócica del inmunotipo L3.

83. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 82, en donde TbpA(alto) se regula de manera ascendente en una de las ampollas.

10

84. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 82 u 83, en donde TbpA(bajo) se regula de manera ascendente en una de las ampollas.

85. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-84, en
15 donde Hsf se regula de manera ascendente en una de las ampollas.

86. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-85, en donde OMP85 se regula de manera ascendente en una de las ampollas.

20 87. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-86, en donde las ampollas son aisladas de cepas meningocócicas incapaces de hacer polisacárido capsular, preferiblemente siaD.

88. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-87, en donde las estructuras de oligosacárido de LPS de L2 y/o L3 están truncadas consistentes con las ampollas que han sido aisladas de las cepas meningocócicas que son lgtB.

5 89. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-88, en donde las ampollas son aisladas de cepas meningocócicas que tienen regulación de manera descendente de msbB.

10 90. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-89, en donde las mitades de oligosacárido de LPS de L2 y/o L3 están conjugadas intra-ampolla con las proteínas de membrana exterior integrales a la ampolla.

15 91. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 82-90, en donde las ampollas se derivan de cepas meningocócicas que tienen expresión regulada de manera descendente de uno o más de: FrpB, PorA, Opa u Opc.

335

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 338

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a) .
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

REFEF	Radicación No.	05 7266
	Solicitud internacional	EP2003/008571
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	876
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 11 JUL 2006

ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10