

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-007266-00010-0000

Fecha: 2010-11-04 16:08:02

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 444 RESPUESTAREQUE

Folios: 21

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

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

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en llista de 25 de Junio de 2010 y a mi memorial de plazo de 16 de Septiembre de 2010.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1913**, en relación con el cumplimiento de los requisitos de Claridad de las Reivindicaciones, Unidad de Invención y Nivel Inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones:

3. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

En vista de las objeciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1913** con respecto a la Claridad del Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de forma tal que no se amplía el alcance de la presente solicitud y se superan todas las objeciones presentadas con respecto a la claridad del mismo.

En este sentido, señala el señor Examinador que:

(i) *"La caracterización de la composición presenta una amplitud que excede lo desarrollado por el solicitante y lo evidente frente a los compuestos que poseen acción terapéutica. No se tiene sustento sobre una cantidad indeterminada de conjugados, debido a las múltiples permutaciones que se pueden realizar en términos de adhesinas, proteínas transportadoras, toxinas, proteínas de adquisición y/o proteínas asociadas a la membrana Neisserial. Por lo cual, es claro únicamente, que la característica técnica esencial está representada porque la composición comprende el lipopolisacárido de L2 y/o L3."*

En respuesta a lo anterior, es importante señalar que el solicitante ha mostrado por primera vez que **en el proceso de fabricar una vacuna que pueda producir anticuerpos con respuesta bactericida cruzada es necesario utilizar antígenos conservados de por lo menos 2 (y preferiblemente 3) diferentes clases definidas de antígenos.** Dichos antígenos están descritos de manera detallada en la memoria descriptiva y en los ejemplos de la presente solicitud tal como fue originalmente presentada, así como también en los datos adicionales presentados en mi primer memorial fechado 23 de Abril de 2010. Por lo tanto, es evidente que la materia objeto de patentabilidad está debidamente sustentada y se constituye como un aporte importante al estado actual del arte.

Sin embargo, el solicitante atendiendo al requerimiento del señor Examinador y únicamente con la intención de acelerar el trámite en curso, **ha decidido incluir el contenido de las reivindicaciones 2 a 5 en la reivindicación 1 que se encuentra presentada actualmente ante ese Despacho.** En este sentido, la materia objeto de patentabilidad ha sido limitada de forma sustancial, **toda vez que en la nueva reivindicación 1 se revelan de forma específica cuales adhesinas, autotransportadoras, proteínas de adquisición de hierro y proteínas asociadas con la membrana neisserial** pueden hacer parte de las realizaciones reclamadas por el solicitante. Como producto de dicha modificación, me permito manifestar que las reivindicaciones 2 a 5 han sido canceladas.

En vista de lo anterior, es preciso señalar que **la objeción presentada por ese Despacho se entiende plenamente superada**, toda vez que la memoria descriptiva, los ejemplos y los datos anexos presentados en mi memorial de 23 de Abril de 2010 sustentan completamente y de manera adecuada la materia objeto de patentabilidad.

Así mismo el Señor Examinador afirma que:

(ii) *"La reivindicación 63 obedece a una cepa neisserial genéticamente diseñada, pero no indica las características técnicas de dicha cepa. Por tal razón se encuentra mal definida."*

Sobre este particular, es preciso señalar a ese Despacho que la reivindicación 63 presentada actualmente **ha sido cancelada.** Por lo tanto la objeción presentada por el señor Examinador, resulta ahora improcedente.

De otra parte, el señor Examinador manifiesta que:

(iii) *"Las reivindicaciones 72-79, 82, 84, 86 no se encuentran correctamente definidas. Es necesario que se definan dichas cláusulas mediante sus características técnicas estructurales."*

Acerca de la anterior objeción, es preciso señalar que las reivindicaciones objetadas por el señor Examinador están correctamente caracterizadas mediante características técnicas esenciales. En este sentido, considero importante dirigir la atención del señor Examinador a la información contenida en la memoria descriptiva de la solicitud que se encuentra actualmente en trámite, en donde están definidos claramente los genes a los que se hace referencia en las reivindicaciones objetadas. Tan es así, que **los genes que están en las reivindicaciones 72 a 79 objetadas** (nuevas reivindicaciones 49-56) **están descritos detalladamente en la memoria descriptiva de la presente invención.**

En este orden de ideas, en el capítulo descriptivo desde la página 26 (línea 12) hasta la página 27 (línea 2) de la memoria descriptiva se encuentran definidos los genes TbpA de alto y de bajo peso molecular, al igual que en la página 21 (línea 11) y desde la página 22 (línea 1) hasta la página 23 (línea 24) está detallado el gen Hsf. De igual manera ocurre con los genes OMP85, NspA, GNA1870, Lipo28, NadA, msb13 y los genes FrpB/PorA/Opa/Opc están descritos de forma detallada en la descripción de la solicitud en cuestión, como se relaciona a continuación:

Gen	Sustento en la descripción
OMP85	P. 42, línea 21 y p. 43, líneas 8 a 19
NspA	P. 19, línea 20
GNA1870	P. 43, línea 2
Lipo28	P. 25, líneas 17-18
NadA	P. 21, líneas 14-15
msb13	P. 62, líneas 8-18
FrpB/PorA/Opa/Opc	Desde p. 59, línea 11 hasta p. 62, línea 5

En este sentido, es preciso afirmar que además de las características técnicas de los genes de las reivindicaciones objetadas, **los procesos de regulación ascendente y descendente de las reivindicaciones 82, 84 y 86** (nuevas reivindicaciones 59, 60 y 62) de dichos genes que fueron objetadas por el señor Examinador **están revelados en detalle en la memoria descriptiva de la presente invención**, específicamente desde las páginas 57 (línea 11) hasta la página 62 (línea 5).

Por lo tanto, me permito manifestar que la objeción presentada por el señor Examinador se entiende plenamente superada, toda vez que las reivindicaciones 72 a 79 (nuevas reivindicaciones 49 a 56) **caracterizan las composiciones inmunogénicas a través de genes que se encuentran detalladamente descritos en la memoria descriptiva de la presente solicitud** que fueron reguladas de manera ascendente o descendente **a través de procesos que están completamente revelados en la descripción** y que además son conocidos dentro del estado de la técnica, siendo pues

una característica esencial de dichas composiciones la presencia de dichos genes que han sido regulados ascendente o descendentemente.

Finalmente, objeta el señor Examinador que:

(iv) *"El capítulo reivindicatorio no presenta concisión debido a que requiere un elevado número de reivindicaciones para aclarar la materia objeto de la invención."*

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta como anexo al presente memorial, y en el cual **se han cancelado las reivindicaciones 2 a 5, 26, 32 a 34, 36 a 41, 43 a 45, 51, 52, 63, 68 a 70 y 83.** En este caso, es preciso señalar que la eliminación de dichas reivindicaciones responde al requerimiento de ese Despacho disminuir el número de reivindicaciones con el fin de identificar clara y concisamente la materia objeto de la presente solicitud. Por lo tanto, la objeción planteada por ese Despacho resulta ahora improcedente.

De conformidad con lo anterior, me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso al reclamar la materia objeto de la presente solicitud y cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **ESTRUCTURA DEL NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

En vista de las modificaciones presentadas, me permito presentar a ese Despacho un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 62 reivindicaciones que se describen a continuación:

Nueva Reivindicación 1: Corresponde a la reivindicación 1 presentada actualmente ante ese Despacho. Se limitó el alcance de dicha reivindicación al incluir específicamente los antígenos que se utilizan en las diferentes composiciones inmunogénicas.

Nuevas Reivindicaciones 2 a 21: Corresponden a las reivindicaciones 6 a 25 presentadas actualmente ante ese Despacho.

Nuevas Reivindicaciones 22 a 26: Corresponden a las reivindicaciones 27 a 31 presentadas actualmente ante esa oficina.

Nueva Reivindicación 27: Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 35 que se encuentra presentada actualmente ante esa oficina.

Nueva Reivindicación 28: Corresponde a la reivindicación 42 actualmente presentada ante esa oficina.

Nuevas Reivindicaciones 29 a 33: Estas reivindicaciones corresponden a las reivindicaciones 46 a 50 que se encuentran presentadas ante ese Despacho.

Nuevas Reivindicaciones 34 a 43: Corresponden a las reivindicaciones 53 a 62 que se encuentran actualmente bajo evaluación ante esa oficina.

Nuevas Reivindicaciones 44 a 47: Corresponden a las reivindicaciones 64 a 67 presentadas actualmente ante ese Despacho.

Nuevas Reivindicaciones 48 a 59: Corresponden a las reivindicaciones 71 a 82 presentadas actualmente ante esa oficina.

Nuevas Reivindicaciones 60 a 62: Corresponden a las reivindicaciones 84 a 86 presentadas actualmente ante esa oficina.

Consecuentemente, el capítulo reivindicatorio modificado es claro y conciso al reclamar las composiciones de vacuna neisserial que son objeto de la presente solicitud, y por lo tanto cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. UNIDAD DE INVENCION

Con relación con al requisito de Unidad de Invención, el señor Examinador señala que:

"Las reivindicaciones 68 y 69 no guardan unidad de invención con la solicitud, debido a que el método de obtención de las vesículas de membrana exterior no presentan relación con la estructura del conjugado que se obtiene en las demás reivindicaciones."

Frente a este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta como anexo al presente memorial, **donde notará que las reivindicaciones 68 y 69 han sido canceladas**, razón por la cual la objeción presentada por ese Despacho se entiende plenamente superada.

En vista lo anterior, es evidente que el nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 25 de la Decisión Andina 485 de 2000, por lo tanto la objeción relacionada con la unidad de invención de la solicitud en cuestión se entiende superada.

6. **OBJECCIÓN DE FALTA DE NIVEL INVENTIVO**

Sobre este particular, el señor Examinador señala nuevamente en el Concepto Técnico No. **1913** que la presente solicitud carece de nivel inventivo con base en las enseñanzas de los documentos WO 01/79337 "Protein for use as Carriers in conjugate vaccines" (**D1**) y Zollinger, et.al. "Bactericidal Antibody Responses of Juvenile Rhesus Monkeys Immunized with Group B Neisseris Meningitidis Capsular Polysaccharide-Protein Conjugate Vaccines" (**D3**).

En este sentido, el señor Examinador señala que:

"La solicitud en estudio divulga una composición inmunogénica que comprende cualquiera o ambos del inmutotipo L2 o L3 y uno o más antígenos diferentes, en donde los antígenos se seleccionan de por lo menos una de las siguientes categorías:

a) Por lo menos una adhesina neisserial.

b) Por lo menos una autotransportadora neisserial.

c) Por lo menos una proteína de adquisición de Hierro neisserial; o

d) Por lo menos una proteína asociada con la membrana neisserial, preferiblemente proteína de membrana exterior integral.

El documento D1 (ver folios: 339-351) enseña conjugados de vacuna que comprenden antígenos de polisacáridos conjugados con moléculas transportadores, las cuales se encuentran asociadas con microorganismos patogénicos que toman hierro. La vacuna puede comprender también lipopolisacáridos LPS como antígenos (pág 10 línea 31) en la composición inmunogénica. Los antígenos que divulga pueden ser extraídos de Neisseria meningitidis.

El documento más cercano es D3 que divulga (ver folios: 392-395) estudios sobre la respuesta inmune en simios, donde se emplean LPS y proteínas asociadas a la membrana de Neisseria, como vacuna (página 1055 primer párrafo y página 1057). Dichos estudios además indican buenos resultados de dicho conjugado solo y con una mezcla de adyuvante.

La única diferencia con D1 y D3 es que la solicitud menciona específicamente la adición de LPS de inmutotipo L2 o L3 o una mezcla de ambos en el conjugado con diferentes anticuerpos. Sin embargo, incluso se menciona en D3 que la inmunización se da con los grupos de LPS L3, 7 y 8. Resulta evidente para un técnico medio en la materia a partir de D1 y D3 que la inmunización a partir de conjugados de LPS y

proteínas de membrana, presentan un mayor efecto en la detección de anticuerpos de Neisseria Meningitidis.

El problema técnico planteado en esta solicitud que era de proporcionar composiciones de antígenos y LPS que sean capaces de activar la respuesta inmune contra Neisseria Meningitidis, dando como resultado una respuesta inmune más efectiva, se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos. Por esta razón se considera que los conjugados de LPS de L2 y/o L3 y por lo menos un antígeno de los reivindicados, son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

De esta forma se establece que las reivindicaciones 1 a 82 no cumplen con el requisito del Nivel Inventivo."

Con respecto a la anterior objeción, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos a través de los cuales se demuestra que la presente invención es inventiva a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** y **D3**:

6.1 Consideraciones relativas al documento WO 01/72337 (D1)

Ahora bien, con relación al documento D1 es preciso señalar a ese Despacho que dicho documento enseña vacunas conjugadas que comprenden un antígeno de polisacárido capsular conjugado con una molécula portadora, en donde dicha molécula portadora es una proteína asociada con la ingesta de hierro por los microorganismos patogénicos.

En este sentido, la vacuna conjugada revelada por los autores de D1 puede comprender un segundo antígeno o antígeno adicional también conjugado con el portador, aclarando que en realizaciones preferidas dicho portador es una proteína transferrina de enlace; más en particular TbpA o TbpB.

De igual manera, los inventores describen los métodos para conjugar los antígenos con la molécula portadora y el uso de dicha proteína transferrina de enlace en la manufactura de un conjugado portador-antígeno para la vacunación.

En conexión con lo anterior, considero importante llamar ahora la atención del señor Examinador a la página 4 (líneas 24-32) del citado documento D1, en donde se describe la naturaleza del polisacárido capsular. Allí se expresa que:

"... Los polisacáridos capsulares son diferentes de los lipopolisacáridos y los polisacáridos derivados de los mismos. En más detalle, el término lipopolisacárido es comúnmente utilizado para referirse específicamente al componente endotóxico de la membrana externa en bacterias Gramnegativas. Los lipopolisacáridos de membrana externa son moléculas complejas que constan de tres regiones unidas

covalentemente, es decir lípidoA – oligosacárido central – O – cadena específica. Así, el término lipopolisacárido describe una molécula compleja que es integral a la membrana externa de las bacterias Gramnegativas. **En contraste, los polisacáridos capsulares son externos a la membrana celular del microorganismo. ...**

Por lo tanto, es evidente que dicha anterioridad **no sugiere ni motiva a la persona medianamente versada en la materia a obtener las composiciones inmunogénicas que comprenden cualquiera o ambos de los inmutipos L2 y L3 de LPS en combinación con uno o más antígenos diferentes**, toda vez que dicho documento hace una clara diferenciación entre los polisacáridos capsulares allí usados y los lipopolisacáridos que hacen parte de la materia objeto de la solicitud que se encuentra actualmente en trámite.

En este orden de ideas, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las enseñanzas del Manual Andino del Examinador, relevante publicación preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, que con relación a la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente señala que:

*"La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo. El examinador no debe determinar qué "cantidad" de nivel inventivo existe. El nivel inventivo existe o no, no hay respuestas intermedias."*¹ (resaltado fuera del texto)

Y en vista que la anterioridad citada por el señor Examinador en su Concepto Técnico **no sugiere ni motiva a la persona medianamente versada en la materia a incluir ningún lipopolisacárido dentro de las composiciones inmunogénicas**, se demuestra la innegable altura inventiva de la materia objeto de la presente solicitud a la luz de la información revelada en el documento D1 y por lo tanto la misma cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6.2 Consideraciones relativas al documento Zollinger, et.al. "Bactericidal Antibody Responses of Juvenile Rhesus Monkeys Immunized with Group B *Neisseria Meningitidis* Capsular Polysaccharide-Protein Conjugate Vaccines" (D3)

Ahora bien, con relación al citado documento D3, es preciso señalar que dicha anterioridad está relacionada con el uso del polisacárido capsular del subtipo B de *Neisseria Meningitidis* (MenB) dentro de la composición inmunogénica sugerida. En este sentido, es preciso señalar que el uso de dicho polisacárido representa la muy conocida y ampliamente utilizada práctica de realizar una vacuna con un polisacárido capsular, en

¹ Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, Perú 2004. Página 78.

este caso de *Neisseria Meningitidis B*, toda vez que a través de dicha práctica se han obtenido vacunas efectivas para Meningitis tipo A, C, W e Y.

Sin embargo, **es importante resaltar que dicho procedimiento no funciona para Meningitis Tipo B**, pues la semejanza entre dicho polisacárido con el humano se ve reflejada en la pobre inmunogenicidad que se alcanza al utilizar dichas vacunas.

En este orden de ideas, me permito manifestar que los autores de la anterioridad D2 citada revelan un constructo de un polisacárido capsular MenB con una Vesícula de Membrana Exterior (OMV). En este caso, es claro que dentro de la vesícula de membrana exterior podría estar presente algún lipopolisacárido, **es claro que dicha vesícula de membrana exterior es utilizada únicamente como vehículo de dicho conjugado**, es decir, como un proveedor de epítopes de células T a través de proteínas inmunodominantes no conservadas presentes sobre la superficie de la vesícula de membrana exterior.

Por lo tanto, es evidente que dicho documento ni sugiere ni motiva a la persona medianamente versada en la materia a modificar la expresión (ascendente o descendente) en ninguno de los antígenos revelados en la reivindicación 1 de la presente invención, toda vez que la expresión de los genes utilizados en la anterioridad D3 citada **no es modificada o regulada de ninguna manera, mucho menos al interior de las vesículas de membrana exterior que en D3 sólo se utilizan como portadores**.

Sumado a lo anterior, es preciso señalar nuevamente que los autores de la anterioridad citada D3 **están enfocados en el desarrollo de una vacuna efectiva contra Meningitis B a partir de la ya conocida práctica de utilizar el polisacárido capsular MenB como antígeno principal y no a través de una combinación de diferentes antígenos que otorgue un efecto bactericida cruzado que mejore la inmunogenicidad de la vacuna**. En este sentido, es importante resaltar que dicho documento **tampoco motiva ni sugiere** a la persona medianamente versada en la materia **que las vesículas de membrana exterior (OMV) deberían ser modificadas de forma que incluyan antígenos conservados que su expresión haya sido regulada en forma ascendente y que sean de diferentes clases particulares**.

De otra parte, considero de gran importancia resaltar que con relación al uso de lipopolisacáridos como los de la presente solicitud, el citado documento D3 **ni sugiere ni motiva al técnico conocimiento medio a combinar un lipopolisacárido con algún antígeno que su expresión haya sido regulada en forma ascendente** de conformidad con los antígenos revelados dentro de la materia objeto de la presente invención.

Siguiendo con la misma línea de argumentación, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador a las enseñanzas del Manual Andino del Examinador, que con relación al nivel inventivo de una solicitud de patente señala que:

*"Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo cuyos resultados **no se deducen del estado de la técnica en forma evidente** para un técnico con conocimientos medios en la materia, en la fecha de presentación de la solicitud o de la prioridad reconocida."* (resaltado fuera del texto)

Y al haber demostrado ya que las enseñanzas de la anterioridad citada D3 no conducen de forma ni obvia ni evidente a la materia objeto de la presente invención, es válido concluir que la misma es inventiva y cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6.3 Consideraciones relativas a la combinación de los documentos D1 y D3

Visto lo anterior, me permito ahora dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos mediante los cuales se demuestra que los ya referenciados documentos D1 y D3, ni aún en combinación sugieren o motivan al técnico medianamente versado en la materia a obtener la materia objeto de la presente solicitud.

En primer lugar, es preciso señalar que como ya se ha dicho, **la persona medianamente versada en la materia no puede deducir de forma obvia o evidente a partir de la información revelada en la anterioridad D1, el uso de cualquiera o incluso ambos inmutipos L2 y L3 en composiciones de vacunas neisseriales que comprendan uno o más antígenos diferentes.**

De igual manera, es evidente que dicha anterioridad D1 está enfocada hacia el desarrollo de composiciones **que comprenden polisacáridos capsulares y no lipopolisacáridos**, por lo tanto la persona con conocimientos medios no podría llegar de forma evidente a la materia de la solicitud que se encuentra actualmente bajo trámite a partir de la información revelada en D1.

De otra parte, con relación a la anterioridad D3 es preciso llamar la atención de ese Despacho al hecho que **las enseñanzas de dicha anterioridad no sugieren ni motivan al versado en la materia a incluir lipopolisacáridos dentro de composiciones inmunogénicas.** Por el contrario, dicha anterioridad resalta la utilidad de los polisacáridos capsulares en la formulación de composiciones de vacunas contra meningitis tipo B.

Sumado a lo anterior, también es claro que **la anterioridad citada D3 es silenciosa con respecto a la regulación de la expresión de los antígenos, por lo tanto la persona con conocimientos medios no tendría motivación para regular en forma ascendente la expresión de los antígenos** utilizados en la formulación de las vacunas de la presente invención.

Finalmente, es preciso considerar que las enseñanzas del documento D3 consideran el uso de Vesículas de Membrana Exterior **únicamente como portador para facilitar el transporte del conjugado de polisacárido capsular y no sugiere ni motiva la incorporación a dichas vesículas, otros antígenos conservados que mejoren la actividad bactericida de las composiciones inmunogénicas.**

En vista de todo lo anterior, cabe aquí preguntarse **que motivaría a la persona medianamente versada en la materia a tomar las enseñanzas de las anterioridades D1 y D3 citadas con la finalidad de obtener una composición inmunogenica** que:

- (i) contenga por lo menos dos tipos de antígenos neisseriales diferentes,
- (ii) que contenga al menos uno o ambos de los inmutipos L2 o L3 de LPS (lipopolisacáridos), y
- (iii) que la expresión de dichos antígenos sea regulada de forma ascendente al interior de Vesículas de Membrana Exterior (OMV)

Máxime cuando D1 está enfocado al uso de proteínas de absorción de Hierro como proteínas transportadoras de conjugados que comprenden polisacáridos capsulares y D3 utiliza las vesículas de membrana exterior (OMV) únicamente como portador para los conjugados de polisacáridos capsulares de MenB.

Así las cosas, es preciso señalar que si la persona medianamente versada en la materia combinara las enseñanzas de las anterioridades D1 y D3 **sería para sustituir las Vesículas de Membrana Exterior (OMV) que actúan como portadores del conjugado del polisacárido capsular por las proteínas de absorción de Hierro que sugiere claramente la anterioridad D1.** Por lo tanto, la solicitud que se encuentra actualmente en trámite es inventiva incluso a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador a las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, relevante publicación preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina; la cual con relación al estudio del nivel inventivo de las solicitudes de patente señala que:

*"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico**, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)." ² (Resaltado fuera de texto)*

Siendo claro que los mencionados documentos D1 y D3 no pueden afectar la altura inventiva de la presente solicitud, toda vez que dichos documentos no sugieren y no motivan al técnico medianamente versado en la materia a obtener la materia objeto de la invención en cuestión.

En vista de todo lo anterior, es claro que las composiciones de vacuna Neisserial que comprenden una combinación de antígenos que son objeto de la presente solicitud son inventivos a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D3, por lo tanto cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. CONCLUSIÓN

En primer lugar, es necesario resaltar que a través de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, se hace completamente claro cual es el alcance de la materia reclamada en la presente solicitud, razón por la cual se superan las objeciones presentadas a este respecto por el señor Examinador.

De otra parte, es preciso señalar que a través de los argumentos presentados se demostró que la materia objeto de la presente solicitud presenta la altura inventiva exigida por la Ley, toda vez que las enseñanzas de los documentos WO 01/72337 (D1) y Zollinger, et.al. (D3), no sugieren ni motivan a la persona medianamente versada en la materia a obtener las composiciones inmunogénicas que son objeto de la solicitud en cuestión.

8. Anexo me permito presentar copia de las páginas 147 a 160 que corresponden al nuevo Capítulo Reivindicatorio que consta de 62 nuevas reivindicaciones, **que reemplaza al actualmente presentado** y en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente;

² Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, Perú 2004. Página 77

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

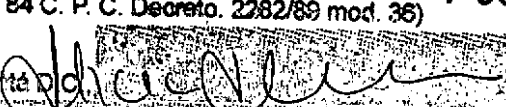
Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: 39.690.713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53.215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito. - 4 OCT. 2010
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 
ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
PRIMA DE LA (S), COMPARECIENTE



13



REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica que comprende cualquiera o ambos del
inmunotipo L2 de LPS o el inmunotipo L3 de LPS y uno ó más antígenos diferentes, en
5 donde los antígenos se seleccionan de por lo menos una de las siguientes categorías:

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

10 b) por lo menos una autotransportadora Neisserial, en donde la
autotransportadora Neisserial es seleccionada del grupo que consiste de Hsf, Hap,
proteasa IgA, AspA y NadA;

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

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

2. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es una composición de subunidad.
- 5 3. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende por lo menos 1 antígeno seleccionado 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 y Lipo28.
- 10 4. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1, 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.
- 15 5. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 4, 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, HipA,

20 MitA y PldA.
6. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1, 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

25 regulado en forma ascendente en la vesícula de membrana exterior.

7. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 6, 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:
- 10 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, MltA y PldA; y además 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.
- 15
8. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-7, que comprende por lo menos dos preparaciones diferentes de vesícula de membrana exterior de la reivindicación 4 o 5.
- 20 9. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 8, 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.
10. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4-9, en
- 25 donde se selecciona NspA.

11. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4-9, en donde se selecciona Omp85.
- 5 12. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4-9, en donde se seleccionan Hsf y TbpA (alto).
13. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4-9, en donde se seleccionan Hsf y TbpA (bajo).
- 10 14. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 10-13, que además comprende uno o más antígenos adicionales seleccionados de una lista que consiste de Hap, LbpB, OMP 85 y FrpA.
- 15 15. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 10-14, en donde además se selecciona el inmunotipo L2 de LPS.
16. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 10-15, en donde además se selecciona el inmunotipo L3 de LPS.
- 20 17. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-16, 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,
- 25 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 y VapD.

- 5 18. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-17, 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,
- 10 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 y VapD.

19. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-18, en donde
- 15 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,
- 20 P2086, Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

20. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-19, en donde TbpA (bajo) se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del
- 25 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 y VapD.

21. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, 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 y VapD.

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 y VapD.

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 y VapD.

5

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 y VapD.

10

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 y VapD.

15

20

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, NMB 1162, NMB 1220, NMB 1313, NMB 1953, HtrA, PldA, LbpA, TbpB (bajo), TbpB

25

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

- 5 27. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-26, 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, 10 Lipo28, Sibp, NMB0964, NMB0293, NMB0315, NMB1119, TdfH, PorB, NM-ADPRT y VapD.

28. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-27, en donde Lipo28 se selecciona junto con por lo menos un antígeno adicional seleccionado del grupo 15 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.

- 20 29. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-28, 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.

30. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-29, 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
5 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.

31. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-30, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de
10 membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de uno o más de OpC, OpA o PorA, preferiblemente PorA.

32. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-31, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de
15 membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de FrpB.

33. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-32, en donde una célula huésped a partir de la cual se deriva la preparación de la vesícula de
20 membrana exterior ha sido diseñada para así regular de manera descendente la expresión de msbB y/o hrtB, preferiblemente msbB.

34. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-33, que comprende un antígeno derivado de *Neisseria meningitidis*, preferiblemente el serogrupo
25 B.

35. Las composiciones inmunogénicas de acuerdo con las reivindicaciones 1-34, que comprende un antígeno derivado de *Neisseria gonorrhoeae*.
- 5 36. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-35, en donde todos los antígenos neisserial se derivan de *N. meningitidis*, preferiblemente del serogrupo B.
37. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-36, que
10 además comprende uno o más polisacáridos u oligosacáridos capsulares bacterianos.
38. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 37, 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*
15 *influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae*, Grupo A de *Streptococci*, Grupo B de *Streptococci*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.
39. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, en donde el polisacárido u oligosacárido capsular está conjugado a una proteína.
20
40. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-39, que comprende un auxiliar.
41. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 40, que
25 comprende sales de aluminio, preferiblemente fosfato de aluminio.

42. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 40 o 41, que comprende 3D-MPL.
- 5 43. Una vacuna que comprende la composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-42, y un portador farmacéuticamente aceptable.
44. Un método para hacer la composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 1-42, que comprende un paso de mezclar juntos por lo menos dos
10 antígenos de Neisseria.
45. Un método para hacer la composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-42, que comprende un paso de aislar las vesículas de membrana exterior de un cultivo Neisserial.
- 15 46. El método de acuerdo con la reivindicación 45, que comprende un paso adicional de combinar por lo menos dos preparaciones de vesícula de membrana exterior.
47. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde por lo menos una
20 preparación de vesícula de membrana exterior contiene LPS del inmutipo L2 y por lo menos una preparación de vesícula de membrana exterior contiene LPS del inmutipo L3.

48. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 4-42, que comprende una ampolla meningocócica del inmunotipo L2 y una ampolla meningocócica del inmunotipo L3.
- 5 49. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 48, en donde TbpA(alto) se regula de manera ascendente en una de las ampollas.
50. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 48 o 49, en donde TbpA(bajo) se regula de manera ascendente en una de las ampollas.
- 10 51. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 48-50, en donde Hsf se regula de manera ascendente en una de las ampollas.
52. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 48-51, en
15 donde OMP85 se regula de manera ascendente en una de las ampollas.
53. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 48-52, en donde NspA se regula de manera ascendente en una de las ampollas.
- 20 54. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 48-53, en donde GNA1870 se regula de manera ascendente en una de las ampollas.
55. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 48-54, en donde Lipo28 se regula de manera ascendente en una de las ampollas.

56. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 48-55, en donde NadA se regula de manera ascendente en una de las ampollas.
57. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 48-56, en donde las ampollas son aisladas de cepas meningocócicas incapaces de hacer polisacárido capsular, preferiblemente siaD⁻.
58. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 48-57, 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 IgtB⁻.
59. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 48-58, en donde las ampollas son aisladas de cepas meningocócicas que tienen regulación de manera descendente de msbB.
60. La composición inmunogénica de acuerdo con las reivindicaciones 52-59, 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.
61. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde los antígenos se han regulado de manera ascendente en la vesícula de membrana exterior a través del crecimiento de una cepa madre de *Neisseria* bajo condiciones limitadas de Hierro.

62. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde al menos un antígeno regulado de manera ascendente en la vesícula de membrana exterior ha sido regulado de manera ascendente a través del crecimiento de una cepa madre de *Neisseria* bajo condiciones limitadas de Hierro.