

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 8089700 Fax 8089701

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 85897268 00000002 Folios: 31
Fecha (AND): 2005-05-16 16:20:02
Trasite : 811 PCT-PATENT 379 PAGE NACT 444 PETUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.-Solicitud de
Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"COMPOSICIONES DE VACUNAS QUE COMPRENDEN
LIPOOLIGOSACARIDOS DEL INMUNOTIPO L2 Y/O L3 A
PARTIR DE LGTB-NEISSERIA MINIGITIDIS".-Clase A61K
39/095.-Expediente número 05-007.268.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 1 de Abril de 2005.
2. Dando cumplimiento al mencionado requerimiento, y estando dentro del término legal atentamente me permito presentar a este Despacho el documento que acredita el traspaso que los autores del Invento de la referencia hacen a favor de mi representado de sus derechos sobre el mismo, debidamente apostillado, junto con la Traducción Oficial número 104/05 debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 341631 de 31 de Marzo de 2005, correspondiente a dicho documento de traspaso.
3. Así mismo, me permito presentar a ese Despacho copia completa del Reporte de Examen Preliminar Internacional junto con sus anexos y su correspondiente traducción al español.
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor SuperIntendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 104/05 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 29 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) Ralph BIEMANS, (2) Philippe DENOEL, (3) Christiane FERON, (4) Carine GORAJ, (5) Jan POOLMAN y (6) 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 vacunas que comprenden lipooligosacáridos del inmunotipo L2 y/o L3 a partir de LGTB- Neisseria meningitidis en lo que concierne a la República de Colombia.

Dado en Rixensart (Bélgica). Firma ilegible de Ralph BIEMANS, Philippe DENOEL, Christiane FERON, Carine GORAJ, Jan POOLMAN y Vincent WEYNANTS, los días 21 y 22 de febrero de 2005.

Legalización de la firma de Ralph BIEMANS, Philippe DENOEL, Christiane FERON, Carine GORAJ, Jan POOLMAN y Vincent WEYNANTS por el Señor Dominique Vinel, Notario en Rixensart, Genval. Dado en Rixensart, el 7 de marzo de 2005.

Sello: Dominique Vinel, Notario en Rixensart (Genval)

Traducción Oficial No. 104/05
JEAN-JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Minist. Justicia No. 2680/91

98
93

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

Notaire
Rixensart
Belgique

CERTIFICADO

5. - En Bruselas
6. - El 08 de marzo de 2005
7. - Por el Servicio público federal de Relaciones Exteriores, Comercio exterior y Cooperación para el Desarrollo
8. - Bajo el número 9805050308815988
9. - Sello: Servicio público federal de Relaciones Exteriores, Comercio exterior y Cooperación para el Desarrollo
10. - Firma ilegible de C. DESCHUYMER

Servicio público federal de Relaciones Exteriores, Comercio exterior y Cooperación para el Desarrollo

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.

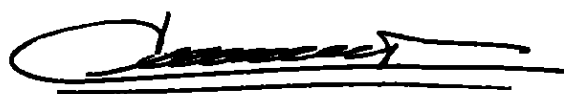
Traducción oficial No. 104/05.

Traductor: Jean-Jacques Turpin

Bogotá, D.C., 29 de marzo de 2005.

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

104/05



62

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

341631

Jean Turpin

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR 31 A 10:59

UCB

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Colombia

B45313

ASSIGNMENT	CESION
Ralph BIEMANS Philippe DENOEL Christiane FERON Carine GORAJ Jan POOLMAN 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: VACCINE COMPOSITIONS COMPRISING L2 AND/OR L3 IMMUNOTYPE LIPOOLIGOSACCHARIDES FROM LGTB - NEISSERIA MINIGITIDIS So far as the Republic of Colombia is concerned. Place and date: <i>Rixensart (Belgium)</i> <i>22 February 2005</i> <i>[Signature]</i> Ralph BIEMANS Place and date: <i>Rixensart, Belgium</i> <i>21/02/2005</i> <i>[Signature]</i> Philippe DENOEL	Ralph BIEMANS; Philippe DENOEL; Christiane FERON; Carine GORAJ; Jan POOLMAN; Vincent WEYNANTS por medio de la present cedo (cedemos) a GlaxoSmithKline Biologicals S.A una <u>compañia</u> organizada baja las leyes de Bélgica domiciliada en Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica (de ahora en adelante el CESIONARIO), todos mis (nuestros) derechos, título e interes sobre mi (nuestra) invencion tal como describe en: COMPOSICIONES DE VACUNAS QUE COMPRENDE LIPOOLIGOSACARIDOS DEL INMUNOTIPO L2 Y/O L3 PARTIR DE LGTB-NEISSERIA MINIGITIDIS En lo que concierne a la Republica de Colombia. Place and date: <i>Rixensart (Belgium)</i> <i>22 Feb 2005</i> <i>[Signature]</i> Christiane FERON Place and date: <i>Rixensart, Belgium</i> <i>22.02.05</i> <i>[Signature]</i> Carine GORAJ Place and date: <i>Rixensart Feb 24 2005</i> <i>[Signature]</i> Jan POOLMAN Place and date: <i>Rixensart, Belgium</i> <i>21/02/2005</i> <i>[Signature]</i> Vincent WEYNANTS

95

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes MJL/B45313	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)																								
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/08568	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 7 A61K39/00																										
Solicitante GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA y sus col.																										
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>13</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas. 3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%;">☒</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☒</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☒</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			I	☒	Bases del reporte	II	☐	Prioridad	III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial	IV	☒	Falta de unidad de invención	V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) 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
I	☒	Bases del reporte																								
II	☐	Prioridad																								
III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial																								
IV	☒	Falta de unidad de invención																								
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) 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 04.02.2004	Fecha de terminación de este reporte 06.04.2005																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Noë, V Teléfono No. +31 70 340-4181																								

96 24

I. Bases del Reporte

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

Descripción, Páginas

1-38 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1 -52 como se presentaron originalmente

Dibujos, hojas

1/5-5/5 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:

97 102

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, como se indicó en Casilla Suplementaria (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. 1-8, 11-20 (parcialmente), 9-10 (completamente) con respecto a la aplicabilidad industrial

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano, esto es, se refiere al siguiente asunto 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. 1-8, 11-20 (parcialmente), 9-10 (completamente)

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.

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

98 101

- ☐
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. 1-8, 11-10 (parcialmente) y 21-52 (completamente)

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-8, 12-20, 22-23, 28-32, 35-36, 39-52
	No:	Reivindicaciones	11, 21, 24-27, 33, 34, 37, 38
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	15, 20, 22, 23, 28, 29, 40-52
	No:	Reivindicaciones	1-8, 11-14, 16-19, 21, 24-27, 30-39
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-8, 11-52
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

IV. Falta de unidad (Continuación)

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

1. Reivindicaciones: 1-8, 11-20 (parcialmente)

La cepa LgtB-Neisserial con un inmunotipo L2 LOS o L3 LOS; preparación de ampolla neisserial derivada de esta; preparación de ampolla neisserial que comprende una combinación de ampollas derivadas de cepas Neisseriales con in inmunotipo L2 LOS o un inmunotipo L3, en donde al menos una cepa es IgtB; la preparación de LOS aislada de la cepa IgtB-neisserial que comprende el inmunotipo LOS L2 y/o L3; composición inmunogénica o vacuna que comprende dicha preparación de ampolla neisserial o preparación de LOS, y el proceso de fabricación de dicha vacuna.

2. Reivindicaciones: 1-8, 11-20 (parcialmente)

La cepa Neisserial con un inmunotipo L2 LOS o L3 LOS; preparación de ampolla neisserial que comprende una combinación de ampollas derivadas de una cepa Neisserial con un inmunotipo L2 LOS y una cepa neisserial con un inmunotipo L3 LOS; la preparación de LOS aislada de la cepa neisserial que comprende el inmunotipo LOS L2 y/o L3; composición inmunogénica o vacuna que comprende dicha preparación de ampolla neisserial o preparación de LOS, y el proceso de fabricación de dicha vacuna.

3. Reivindicaciones: 9-10 (completamente), 11-20 (parcialmente)

La cepa Neisserial que tiene dos o más de las siguientes moléculas de membrana exterior reguladas descendientemente, PorA, PorB, OpA, OpC, PilC o FrpB; preparación de ampolla Neisserial derivada de dicha cepa Neisserial; la preparación de LOS aislada de dicha cepa neisserial; composición inmunogénica o vacuna que comprende dicha preparación de ampolla neisserial o preparación de LOS, y el proceso de fabricación de dicha vacuna.

4. Reivindicaciones: 21-52

Preparación de ampolla a partir de una cepa bacteriana gram-negativa con una proteína de membrana exterior conjugada con LOS integrado en su membrana exterior; la composición inmunogénica o vacuna que comprende dicha preparación de ampolla; proceso para producir dicha preparación de ampolla.

El problema técnico que subyace la presente solicitud es la provisión de preparaciones de ampolla derivadas de bacterias gram negativas y relacionado a esto, la provisión de dichas bacterias y preparaciones LOS derivadas de dichas bacterias para uso como vacunas (ver descripción página 1, línea 4-11).

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

- 1) Preparación de ampolla neisserial derivada de una cepa LgtB-neisserial con un inmunotipo L2 LOS o un inmunotipo L3 LOS. Preparación de ampolla neisserial que comprende una combinación de ampollas derivadas una cepa Neisserial con un inmunotipo L2 LOS y una cepa neisserial con un inmunotipo L3 LOS. La cepa LgtB-neisserial con un inmunotipo L2 y/o L3 y preparación LOS derivada de dichas cepas neisseriales. Las composiciones de vacuna que comprenden dicha ampolla o preparación LOS.
- 2) Preparación de ampolla neisserial que comprende una combinación de ampollas derivadas de una cepa Neisserial con un inmunotipo L2 LOS y una cepa neisserial con un inmunotipo L3 LOS. La cepa Neisserial con un inmunotipo L2 o L3 y preparación LOS derivada de dicha cepa Neisserial. Las composiciones de vacuna que comprenden dicha ampolla o preparación LOS.
- 3) La preparación de ampolla derivada de una cepa Neisserial que tiene dos o más de las siguientes moléculas de membrana exterior reguladas descendientemente, PorA, PorB, OpA, OpC, PilC o FrpB. La cepa neisserial con dos o más de las proteínas de membrana exterior reguladas descendientemente y preparación de LOS derivada de dicha cepa Neisserial. La composición de vacuna que comprende dicha ampolla o preparación LOS.
- 4) Preparación de ampolla a partir de una cepa bacteriana gram-negativa con una proteína de membrana exterior conjugada con LOS integrado en la membrana exterior. La composición de vacuna que comprende dicha preparación de ampolla.

La técnica previa revela preparaciones de ampolla derivadas de neisseria meningitidis y otras bacterias gram negativas para uso como una vacuna.

WO0109350: revela composiciones de vacuna que comprenden vesículas de membrana exterior (=preparación de ampolla) derivadas de Neisseria y otras bacterias en las cuales uno o más antígenos son regulados descendientemente para mejorar la respuesta inmune y disminuir la toxicidad de lipopolisacáridos (ver página 2, línea 1-22; página 17, línea 12-25; página 31, línea 12-22; página 33, línea 1-30).

En vista de este documento de la técnica previa, el problema técnico que subyace la presente solicitud se puede definir como la provisión de una preparación de ampolla alternativa derivada de bacterias gram negativas. Teniendo en cuenta la revelación de la técnica previa,

101 104

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL - HOJA SEPARADA**

Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/08568

considerando las diferencias esenciales entre las soluciones proporcionadas (ver 1-4 anterior) y considerando que no se puede reconocer ninguna otra característica técnica en la cual, a la luz de la técnica previa, pudiera considerarse como una característica técnica 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 único que subyace la pluralidad de invenciones de la presente solicitud en el sentido de la Regla 13.1 PCT.

Se ha realizado una Búsqueda Internacional para las invenciones 1 y 4 (ver anterior) y se han pagado dos honorarios de búsqueda para las invenciones 1 y 4.

En consecuencia, este procedimiento de examen del Capítulo II se realiza para las invenciones 1 y 4.

V. Declaración razonada (Continuación)

2 CITACIONES

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: JENNINGS M P ET AL: "Molecular analysis of a locus for the biosynthesis and phase-variable expression of the lacto-N-neotetraose terminal lipopolysaccharide structure in *Neisseria meningitidis*." MOLECULAR MICROBIOLOGY, ENGLAND NOV 1995, vol. 18, no. 4, November 1995 (1995-11), páginas 729-740, XP002270109 ISSN: 0950-382X
- D2: WAKARCHUK W ET AL: "Functional relationships of the genetic locus encoding the glycosyltransferase enzymes involved in expression of the lacto-N-neotetraose terminal lipopolysaccharide structure in *Neisseria Meningitidis*" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 271, no. 32, Agosto 9 de 1996 (1996-08-09), páginas 19166-19173, XP002084666 ISSN: 0021-9258.
- D3: QUAKUL EMMANUEL K ET AL: "Modulation of the biological activities of meningococcal endotoxins by association with outer membrane proteins is not inevitably linked to toxicity" INFECTION AND IMMUNITY, vol. 65, no. 5, 1997, páginas 1972-1979, XP001184760 ISSN: 0019-9567.

102 105

- D4: WO 94/08021 A (LEY PETER ANDRE V D; NEDERLANDEN STAAT (NL); POOLMAN JAN THEUNIS), Abril 14 de 1994 (1994-04-14).
- D5: GU X X ET AL: "Preparation, characterization, and immunogenicity of meningococcal lipooligosaccharide-derived oligosaccharide-protein conjugates" INFECTION AND IMMUNITY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY. WASHINGTON, US, vol. 61, no. 5, Mayo 1993 (1993-05), páginas 1873-1880, XP002102900 ISSN: 0019-9567.
- D6: WO 01/09350 A (DALEMANS WILFRIED L J; SMITHKLINE BEECHAM BIOLOG (BE); THIRY GEORG), Febrero 8 de 2001 (2001-02-08)
- D7: ZAKIROV M M ET AL: "Immunological activity of Neisseria meningitidis lipooligosaccharide incorporated into liposomes" ZHURNAL MIKROBIOLOGII EPIDEMIOLOGII I IMMUNOBIOLOGII, vol. 0, no. 1, 1995, páginas 49-53, XP 008027121 ISSN: 0372-9311

3 NOVEDAD (Art. 33(2) PCT)

- 3.1 D1 revela una cepa neisserial $\Phi 3$ que tiene un gen LgtB mutante. El mutante se construyó mediante la inserción de un casete de resistencia de kanamicina que inactiva el gen LgtB (ver página 733, columna 1, párrafo 2 - página 734, columna 1, párrafo 1). Del documento D2 (ver resumen y página 19167, columna 1, párrafo 2), que describe la misma cepa LgtB mutante $\Phi 3$, parece que la cepa $\Phi 3$ tiene el inmunotipo L3 LOS. En vista de D1 y D2, el objeto de la reivindicación 11 en lo que se refiere a las reivindicaciones 3-10 se considera novedoso.
- 3.2 D3 revela vesículas de membrana exterior de cepas M986-OP de Neisseria meningitidis mutante, que produce un mutante de LOS truncado. Estos LOS truncados en una vesícula de membrana exterior son menos tóxicos que los LOS purificados, e inducen una respuesta protectora inmune. D3 también revela un método para obtener las vesículas de membrana exterior (ver resumen; página 1972, columna 2, último párrafo - página 1973, columna 2, párrafo 1; página 1974, columna 2, último párrafo - página 1978, columna 1, párrafo 1; página 1978, columna 1, párrafo 4 y columna 2, último párrafo). Como D3 no revela que la cepa de Neisseria mutante está mutada en LgtB, D3 no se considera novedoso destruyendo las reivindicaciones 1, 2, 11, 12, 16, 19.

- 3.3 D4 revela una preparación de ampolla en la cual una proteína de membrana exterior está acoplada a la parte de oligosacárido del lipopolisacárido (ver resumen; página 5, línea 13 - página 6, línea 16; página 6, línea 31 - página 7, línea 8; página 9, línea 16-35, página 15, línea 13-35; página 16, línea 11-22; página 17). Aunque D6 no discute LOS reticulados intra-ampolla, las preparaciones de ampolla, composiciones inmunogénicas de D6 caen dentro del alcance de las reivindicaciones 21, 24-27, 33, 34, 37, 38 como se redactan presentemente, y por lo tanto, el objeto de la reivindicación 21 y reivindicaciones 24-27, 33, 34, 37, 38, en cuanto a lo dependientes de la reivindicación 21 no se considera que es novedoso. El objeto de las reivindicaciones 24-27, 33, 34, 37, 38 en cuanto a lo dependientes de la nueva reivindicación 22 también se considera que es novedoso.
- 3.4 Como el proceso de reticulado de intra-ampolla produce un producto novedoso con las características de las reivindicaciones 22 y 23, el objeto de la reivindicación 28 se considera novedoso.
- 3.5 La división de examen está de acuerdo que los LOS revelados en D5, que carecen del extremo lacto-N-neotetraosa, son diferentes de los LOS de la reivindicación 12 aislados de un mutante de LtgB, y que tienen un LOS de estructura lacto-N-neotetraosa trunca. Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 12, 14 y 16 se considera novedoso.
- 3.6 La presente aplicación no satisface el criterio establecido en el Artículo 33(2) PCT porque el objeto de las reivindicaciones 11, 21, 24-27, 33, 34, 37, 38 no es nuevo con respecto a la técnica previa como se define en las regulaciones (Regla 64(1)-(3) PCT).

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

- 4.1 Para el análisis del nivel inventivo de la reivindicación 1, se considera que el documento D3 representa el estado más relevante de la técnica, y revela vesículas de membrana exterior de cepas M986 de *Neisseria meningitidis* mutantes, a saber la cepa M986 NCV-1- mutante no encapsulada y la cepa M986 OP-, que producen un mutante de LOS truncado y M986 NCV-1 de *Neisseris meningitidis* mutante. Estos LOS truncados en una vesícula de membrana exterior son menos tóxicos que los LOS purificados, e inducen una respuesta inmune protectora. El objeto de la reivindicación 1 difiere en que se reivindica una preparación de ampolla neisserial derivada de una cepa Neisserial LgtB.

- 4.2 El problema a ser resuelto por el objeto de la reivindicación 1, puede por lo tanto considerarse como la provisión de una preparación de ampolla neisserial alternativa. La solución sería una preparación de ampolla derivada de una cepa LgtB.
- 4.3 Sin embargo no se puede considerar que esta solución involucra un nivel inventivo (artículo 33(3) PCT) porque D1 revela una cepa LgtB-Neisserial que tiene un LOS truncado. Por lo tanto sería obvio para el experto, conociendo de D3 que una preparación de ampolla que comprende LOS truncado es menos tóxica, usar la cepa LgtB-Neisserial de D1 para hacer la preparación de ampolla neisserial de la reivindicación 1.
- 4.4 La reivindicación dependiente 2 no parece contener ninguna característica adicional que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la cual se refieren, involucre un nivel inventivo porque D3 revela una preparación de ampolla de Neisseria meningitidis B.
- 4.5 Las reivindicaciones dependientes 3-5 no parecen contener ninguna característica adicional que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la cual se refieren, involucre un nivel inventivo, porque D3 también revela una preparación de ampolla neisserial derivada de una cepa neisserial no encapsulada, siendo menos tóxica que la preparación de ampolla de una cepa neisserial encapsulada. Por lo tanto, sería obvio para el experto combinar una mutación de LgtB y regulación descendente de un gen polisacárido capsular, con el fin de obtener una cepa neisserial de la cual usar vesículas de membrana exterior que se pueden usar como vacunas con menor toxicidad. D6 también revela diferentes formas de disminuir la toxicidad de las preparaciones de ampolla neisserial, e.g., mediante regulación descendente de genes de polisacárido capsular o gene de lípido A (ver página 23, línea 21 - página 24, línea 7). Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 3-5 no se considera inventivo.
- 4.6 Las reivindicaciones dependientes 6-8 no parecen contener ninguna característica adicional que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la cual se refieren, involucre un nivel inventivo, porque D6 revela preparaciones de ampolla neisserial en las cuales una o más proteínas de membrana exterior están reguladas ascendentemente en la expresión (ver página 31, línea 1-13).
- 4.7 Para el análisis del nivel inventivo de la reivindicación 11, se considera que

- D3 representa la técnica previa más cercana, y revela una preparación de LOS truncado que es menos tóxica que la de LOS no truncados cuando son inyectadas en ratones (ver página 1973, columna 1, último párrafo). El objeto de la reivindicación 12 difiere en que se reivindica una preparación de LOS derivada de una cepa LgtB-Neisserial.
- 4.8 El problema a resolver por el objeto de la reivindicación puede, por lo tanto, considerarse como la provisión de una preparación alternativa de LOS neisserial. La solución sería una preparación de LOS neisserial derivada de una cepa LgtB.
- 4.9 Sin embargo, no se puede considerar que esta solución involucra in nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT) porque D1 revela una cepa LgtB-neisserial que tiene un LOS truncado. Por consiguiente, sería obvio para el experto, conociendo de D3 que una preparación de LOS que comprende un LOS truncado es menos tóxica, usar la cepa LgtB-Neisserial de D1 para hacer la preparación de LOS neisserial de la reivindicación 12.
- 4.10 La reivindicación dependiente 13 no parece contener ninguna característica adicional que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la cual se refieren, involucre in nivel inventivo, porque D7 revela una respuesta inmune más intensa y prolongada a LOS incorporada en liposomas en comparación con LOS libre (ver resumen). Por lo tanto, sería obvio para el experto incorporar los LOS en liposomas.
- 4.11 La reivindicación dependiente 14 no parece contener ninguna característica adicional que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la cual se refieren, involucre in nivel inventivo, porque D5 revela la conjugación de un LOS truncado a tetanus toxoide. Por lo tanto, sería obvio para el experto conjugar los LOS obtenidos de la cepa LgtB-neisserial de D1 con una fuente de epítopes ayudadores de T.
- 4.12 La reivindicación dependiente 15 se considera inventiva porque mediante el proceso de conjugación intra-ampolla se produce una preparación de ampolla que comprende LOS presentes en las ampollas conjugadas a la proteína de membrana exterior, presente en la misma ampolla. Esta preparación de ampolla neisserial se considera inventiva porque la técnica previa no revela un proceso de conjugación intra-ampolla, ni una preparación de ampolla que comprende LOS presentes en las ampollas, conjugados a la proteína de membrana exterior presente en la misma ampolla, y no sería obvio para el experto obtener tal preparación de ampolla sin el ejercicio de habilidades inventivas. Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 15 se considera inventivo.

- 106 108
- 4.13 La reivindicación dependiente 16 (en lo que respecta a las reivindicaciones 1-8, 12-14) no se considera inventiva porque D3 revela una composición de vacuna que comprende LOS truncado o LOS truncado en una preparación de ampolla.
- 4.14 Las reivindicaciones 17-19 y 39 con se consideran inventivas porque D6 revela las vacunas neisseriales que comprenden una preparación de ampolla en combinación con un adyuvante, y la adición de polisacáridos u oligosacáridos capsulares conjugados a la preparación de ampolla neisserial. D6 también revela el proceso de fabricación de una vacuna de preparación de ampolla neisserial (ver página 33, línea 1-30; página 36, línea 5-28).
- 4.15 El objeto de la reivindicación 20 se considera que involucra un nivel inventivo porque una concentración baja de deoxicolato no se revela en la técnica previa citada y no sería obvio para el experto usar una concentración más baja de deoxicolato. El Ejemplo 3 de la presente solicitud muestra que el uso de no deoxicolato para el aislamiento de las ampollar produce unos títulos de anticuerpo bactericida mayores. En vista de este efecto ventajoso, el objeto de la reivindicación 20 se considera inventivo.
- 4.16 Las reivindicaciones dependientes 22, 23, 28, 29 se refieren a preparaciones de ampolla que tienen propiedades que son una consecuencia de la conjugación intra-ampolla, a saber, la mitad de lípido A de los LOS está integrada en la membrana exterior de la ampolla, toxicidad reducida, una cantidad de los LOS presentes en la ampolla está conjugada a una proteína de membrana exterior (presente en la misma ampolla). El reticulamiento o conjugación intra-ampolla de LOS a las proteínas de membrana exterior no está revelado en la técnica previa, y el experto no consideraría esta posibilidad sin el ejercicio de las habilidades inventivas, teniendo en cuenta los efectos ventajosos, a saber, una mejor inducción de la respuesta inmune y una toxicidad reducida. Por lo tanto, las reivindicaciones 22, 23, 28, 29 especialmente en lo relacionado al reticulamiento o conjugación se consideran inventivas.
- 4.17 Las reivindicaciones 30-32, 35, 36, en la medida en que no están restringidas a las preparaciones de ampolla obtenidas mediante conjugación o reticulado intra-ampolla, no se consideran inventivas porque las cepas gram-negativa (*Neisseria*, *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae* no clasificable), que no producen polisacáridos capsulares o cepas htrB y/o msbB, están reveladas en D6, y las cepas IgtB están reveladas an D1 y D2, y una cepa neisserial que tiene un LOS truncado se revela en D3.

Por lo tanto, sería obvio para el experto tomar las cepas de D1, D2, D3 o D6 para producir preparaciones de ampolla en las cuales una proteína de membrana exterior está acoplada a la parte de oligosacárido del lipopolisacárido como se reveló en D4.

- 4.18 Para el análisis del nivel inventivo de la reivindicación 40, se considera que D4 representa la técnica previa más cercana, y revela un método para hacer una preparación de ampolla en la cual una proteína de membrana exterior está acoplada a la parte de oligosacárido del lipopolisacárido (ver página 15, línea 22, página 17, línea 19). La reivindicación 40 difiere en que se reivindica un método para producir una preparación de ampolla conjugada intra-ampolla, que comprende los pasos de; a) aislar las ampollas de una cepa gram-negativa; b) conjuguar la mitad oligosacárida de los LOS presentes en las ampollas a la proteína de membrana exterior presente en la misma ampolla; c) aislar la preparación de ampolla conjugada intra-ampolla.
- 4.19 El problema a ser resuelto por el objeto de la reivindicación 40 puede, por lo tanto, considerarse como la provisión de un método para producir una preparación de una preparación de ampolla conjugada intra-ampolla. La solución sería un método para producir una preparación de ampolla conjugada intra-ampolla que comprende los pasos de a) aislar las ampollas de una cepa gram-negativ; b) conjuguar la mitad oligosacárida de los LOS presentes en las ampollas a la proteína de membrana exterior presente en la misma ampolla; c) aislar la preparación de ampolla conjugada intra-ampolla.
- 4.20 Se considera que esta solución involucra in nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT) porque la técnica previa no revela ningún método para producir una preparación de ampolla conjugada intra-ampolla. No sería obvio para el experto establecer un método que comprenda el paso de conjuguar la mitad oligosacárida de los LOS presentes en las ampollas, a la proteína de membrana exterior presente en la misma ampolla, sin el ejercicio de habilidades inventivas. Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 40 y reivindicaciones independientes 41-52 se considera inventivo.
- 4.21 Por consiguiente, la presente solicitud no satisface el criterio establecido en el Artículo 33(3) PCT y el objeto de las reivindicaciones 1-8, 11-14, 16-19, 21, 24-27, 30-39 no involucra un nivel inventivo (Regla 65(1)(2) PCT). El objeto de las reivindicaciones 15, 20, 23, 28, 29, 40-52 se considera que involucra un nivel inventivo.

PATENT CO PERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

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

To: Lublensk, Michael John GLAXOSMITHKLINE Corp.Int.Property (CN925.1) 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE		Date of mailing (day/month/year) 08.04.2005
Applicant's or agent's file reference MJLB45313		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP 03/08588	International filing date (day/month/year) 31.07.2003	Priority date (day/month/year) 02.08.2002
Applicant GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA et al.		

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

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/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 or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

**GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received BRENTFORD**

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5618 Patandean 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Authorized Officer Wallentin, M Tel. +31 70 340-3881	08 APR 2005  ADP / NM ADM ON UPDATED ATTY CHECKED/FILE
--	--	---

PATENT CO OPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference MJLB45313	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/EP 03/08568	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 A61K39/00		
Applicant GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 13 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 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 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 86.2(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 04.02.2004	Date of completion of this report 06.04.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5816 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 661 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Authorized Officer Noë, V Telephone No. +31 70 340-4181 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/08568**

110

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

1-38 as originally filed

Claims, Numbers

1-52 as originally filed

Drawings, Sheets

15-55 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 03/08568**

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. 1-8, 11-20 (partially), 9-10 (completely)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
☐ 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. 1-8, 11-20 (partially), 9-10 (completely)
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 69.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/08568**

112
175

☐ compiled with.

☒ not compiled 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. 1-8, 11-20 (partially) and 21-52 (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	1-8, 12-20, 22-23, 28-32, 35-36, 39-52
	No: Claims	11, 21, 24-27, 33, 34, 37, 38
Inventive step (IS)	Yes: Claims	15, 20, 22, 23, 28, 29, 40-52
	No: Claims	1-8, 11-14, 16-19, 21, 24-27, 30-39
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-8, 11-52
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

IV. Lack of unity (Continuation)

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

1. Claims: 1-8, 11-20 (partially)

LgtB- Neisserial strain with an L2 LOS or L3 LOS immunotype; neisserial bleb preparation derived therefrom; neisserial bleb preparation comprising a combination of blebs derived from Neisserial strains with an L2 LOS immunotype or an L3 immunotype wherein at least one strain is lgtB-; LOS preparation isolated from lgtB- neisserial strain comprising immunotype L2 and/or L3 LOS; immunogenic composition or vaccine comprising said neisserial bleb preparation or LOS preparation and process of manufacturing said vaccine.

2. Claims : 1-8, 11-20 (partially)

Neisserial strain with an L2 LOS or L3 LOS immunotype; neisserial bleb preparation comprising a combination of blebs derived from a Neisserial strain with an L2 LOS immunotype and a neisserial strain with a L3 LOS immunotype; LOS preparation isolated from said neisserial strain comprising immunotype L2 and/or L3 LOS; immunogenic composition or vaccine comprising said neisserial bleb preparation or LOS preparation and process of manufacturing said vaccine.

3. Claims: 9-10 (completely), 11-20 (partially)

Neisserial strain having 2 or more of the following outer membrane molecules downregulated, PorA, PorB, OpA, OpC, PilC or FrpB; Neisserial bleb preparation derived from said neisserial strain; LOS preparation isolated from said neisserial strain; immunogenic composition or vaccine comprising said neisserial bleb preparation or LOS preparation and a process of manufacturing said vaccine.

4. Claims: 21-52

Bleb preparation from a gram-negative bacterial strain with an outer-membrane protein conjugated to LOS integrated in its outer membrane; immunogenic composition or vaccine comprising said bleb preparation; process of producing said bleb preparation.

The technical problem underlying the present application is the provision of bleb preparations derived from gram negative bacteria and related thereto the provision of said bacteria and LOS preparations derived from said bacteria for use as vaccines (see description page 1, line 4-11)

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

- 1) Neisserial bleb preparation derived from a lgtB- neisserial strain with an L2 LOS or L3 LOS immunotype. Neisserial bleb preparation comprising a combination of blebs derived from a neisserial strain with a L2 LOS and a neisserial strain with a L3 LOS immunotype. LgtB- neisserial strain with an L2 or L3 immunotype and LOS preparation derived from said neisserial strains. Vaccine compositions comprising said bleb or LOS preparation.
- 2) Neisserial bleb preparation comprising a combination of blebs derived from a neisserial strain with a L2 LOS and a neisserial strain with a L3 LOS immunotype. Neisserial strain with an L2 or L3 immunotype and LOS preparation derived from said neisserial strain. Vaccine compositions comprising said bleb or LOS preparation.
- 3) Neisserial bleb preparation derived from a neisserial strain having two or more of the following outer membrane proteins downregulated, PorA, PorB, OpA, OpC, PilC or FrpB. Neisserial strain with two or more of the above outer membrane proteins downregulated and LOS preparation derived from said neisserial strain. Vaccine composition comprising said bleb or LOS preparation.
- 4) Bleb preparation from a gram negative bacterial strain with an outer-membrane protein conjugated to LOS integrated in the outer membrane. Vaccine composition comprising said bleb preparation.

The prior art discloses bleb preparations derived from neisseria meningitidis and other gram-negative bacteria for use as a vaccine.

WO0109350 : discloses vaccine compositions comprising outer membrane vesicles (=bleb preparation) derived from Neisseria and other bacteria in which one or more antigen is downregulated to improve the immune response and to lower the toxicity of lipopolysaccharides (see page 2, line 1-22; page 17, line 12-25; page 31, line 12-22; page 33, line 1-30).

In view of this prior art document, the technical problem underlying the present application can be defined as the provision of an alternative bleb preparations derived from gram negative bacteria. Taking into account the disclosure in the prior art, bearing

in mind the essential differences among the solutions provided (see above 1-4) and considering that no other technical feature 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.

An International Search has been carried out for the inventions 1 and 4 (see above) and two examination fees have been paid for the inventions 1 and 4. Consequently, this Chapter II examination procedure is carried out for the inventions 1 and 4.

V. Reasoned statement (Continuation)

2 CITATIONS

Reference is made to the following documents:

- D1: JENNINGS M P ET AL: "Molecular analysis of a locus for the biosynthesis and phase-variable expression of the lacto-N-neotetraose terminal lipopolysaccharide structure in *Neisseria meningitidis*." MOLECULAR MICROBIOLOGY, ENGLAND NOV 1995, vol. 18, no. 4, November 1995 (1995-11), pages 729-740, XP002270109 ISSN: 0950-382X
- D2: WAKARCHUK W ET AL: "Functional relationships of the genetic locus encoding the glycosyltransferase enzymes involved in expression of the lacto-N-neotetraose terminal lipopolysaccharide structure in *Neisseria meningitidis*" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 271, no. 32, 9 August 1996 (1996-08-09), pages 19166-19173, XP002084666 ISSN: 0021-9258
- D3: QUAKYI EMMANUEL K ET AL: "Modulation of the biological activities of meningococcal endotoxins by association with outer membrane proteins is not inevitably linked to toxicity" INFECTION AND IMMUNITY, vol. 65, no. 5, 1997, pages 1972-1979, XP001184760 ISSN: 0019-9567

- D4: WO 94/08021 A (LEY PETER ANDRE V D ;NEDERLANDEN STAAT (NL); POOLMAN JAN THEUNIS () 14 April 1994 (1994-04-14)
- D5: GU X X ET AL: "Preparation, characterization, and immunogenicity of meningococcal lipooligosaccharide-derived oligosaccharide-protein conjugates" INFECTION AND IMMUNITY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY. WASHINGTON, US, vol. 61, no. 5, May 1993 (1993-05), pages 1873-1880, XP002102900 ISSN: 0019-9567
- D6: WO 01/09350 A (DALEMANS WILFRIED L J ;SMITHKLINE BEECHAM BIOLÓG (BE); THIRY GEORG) 8 February 2001 (2001-02-08)
- D7: ZAKIROV M M ET AL: "Immunological activity of *Neisseria meningitidis* lipooligosaccharide incorporated into liposomes" ZHURNAL MIKROBIOLOGII EPIDEMIOLOGII I IMMUNOBIOLOGII, vol. 0, no. 1, 1995, pages 49-53, XP008027121 ISSN: 0372-9311

3 NOVELTY (Art. 33(2) PCT)

- 3.1 D1 discloses a neisserial strain $\phi 3$ having a mutant LgtB gene. The mutant was constructed by insertion of a kanamycin antibiotic resistance cassette which inactivates the LgtB gene (see page 733, column 1, paragraph 2 - page 734, column 1, paragraph 1). From document D2 (see abstract and page 19167, column 1, paragraph 2), describing the same LgtB- mutant $\phi 3$ strain, it appears that $\phi 3$ strain has the L3 LOS Immunotype. In view of D1 and D2, the subject-matter of claim 11 insofar it refers to claims 1 and 2 is not considered to be novel. The subject-matter of claim 11 insofar it refers to claims 3-10 is considered to be novel.
- 3.2 D3 discloses outer membrane vesicles of a mutant *Neisseria meningitidis* M986-OP-strains, producing a truncated LOS mutant. These truncated LOS in an outer membrane vesicle are less toxic than purified LOS and induce a protective immune response. D3 also discloses a method for obtaining the outer membrane vesicles (see abstract; page 1972, column 2, last paragraph - page 1973, column 2, paragraph 1; page 1974, column 2, last paragraph - page 1978, column 1, paragraph 1; page 1978, column 1, paragraph 4 and column 2, last paragraph). Since D3 does not disclose that the mutant *Neisseria* strain is mutated in LgtB, D3 is not considered to be novelty destroying for claims 1,2,11,12,16,19.

177

- 3.3 D4 discloses a bleb preparation in which an outer membrane protein is coupled to the oligosaccharide part of the lipopolysaccharide (see abstract; page 5, line 13 - page 6, line 16; page 6, line 31 - page 7, line 8; page 9, line 16-35; page 15, line 13-35; page 16, line 11-22; page 17). Although D6 does not discuss intra-bleb crosslinked LOS, the bleb preparations, immunogenic compositions of D6 fall within the scope of claims 21, 24-27, 33, 34, 37, 38 as presently drafted and therefore, the subject-matter of claim 21 and claims 24-27, 33, 34, 37, 38, insofar dependent on claim 21 is not considered to be novel. The subject-matter of claims 24-27, 33, 34, 37, 38 insofar dependent on the novel claim 22 is also considered to be novel.
- 3.4 Since the process of intra-bleb cross-linking results in a novel product with the features of claims 22 and 23, the subject-matter of claim 28 is considered to be novel.
- 3.5 The examining division agrees that the LOS disclosed in D5, lacking the terminal lacto-N-neotetraose structure are different from the LOS of claim 12 isolated from an LgtB- mutant and having a truncated lacto-N-neotetraose structure LOS. Therefore, the subject-matter of claims 12, 14 and 16 is considered to be novel.
- 3.6 The present application does not satisfy the criterion set forth in Article 33(2) PCT because the subject-matter of claims 11, 21, 24-27, 33, 34, 37, 38 is not new in respect of prior art as defined in the regulations (Rule 64(1)-(3) PCT).

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

- 4.1 For inventive step analysis of claim 1, document D3 is considered to represent the most relevant state of the art and discloses outer membrane vesicles of mutant *Neisseria meningitidis* M986 strains, namely the non-capsulated strain M986 NCV-1 mutant and M986 OP- strain, producing a truncated LOS mutant and mutant *Neisseria meningitidis* M986 NCV-1. These truncated LOS in an outer membrane vesicle are less toxic than purified LOS and induce a protective immune response. The subject-matter of claim 1 differs in that a neisserial bleb preparation derived from an LgtB- Neisserial strain is claimed.

- 4.2 The problem to be solved by the subject matter of claim 1 may therefore be regarded as the provision of an alternative neisserial bleb preparation. The solution would be a neisserial bleb preparation derived from an LgtB- strain.
- 4.3 This solution cannot however be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) because D1 discloses an LgtB- neisserial strain having a truncated LOS. It would therefore be obvious for the skilled person, knowing from D3 that a bleb preparation comprising truncated LOS is less toxic, to use the LgtB- neisserial strain of D1 for making the neisserial bleb preparation of claim 1.
- 4.4 Dependent claim 2 does 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 D3 discloses a bleb preparation of *Neisseria meningitidis* B.
- 4.5 Dependent claims 3-5 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 D3 also discloses a neisserial bleb preparation derived from a nonencapsulated neisserial strain, being less toxic than the bleb preparation from an encapsulated neisserial strain. It would therefore be obvious for the skilled person to combine a mutation of LgtB- and downregulation of a capsular polysaccharide gene in order to get a neisserial strain from which to use outer membrane vesicles can be used as vaccines with lower toxicity. Also D6 discloses different ways of lowering the toxicity of neisserial bleb preparations e.g. by downregulating of capsular polysaccharide genes or lipid A genes (see page 23, line 21 - page 24, line 7). Therefore, the subject-matter of claims 3-5 is not considered to be inventive.
- 4.6 Dependent claims 6-8 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 D6 discloses neisserial bleb preparations in which one or more outer membrane proteins are downregulated or deleted in expression and in which one or more outer membrane proteins are upregulated in expression (see page 31, line 1-13).
- 4.7 For inventive step analysis of claim 12, document D3 is considered to represent the

closest prior art and discloses a truncated LOS preparation which is less toxic than the non-truncated LOS when injected into mice (see page 1973, column 1, last paragraph). The subject-matter of claim 12 differs in that a LOS preparation derived from an LgtB- Neisserial strain is claimed.

- 4.8 The problem to be solved by the subject matter of claim 12 may therefore be regarded as the provision of an alternative neisserial LOS preparation. The solution would be a neisserial LOS preparation derived from an LgtB- strain.
- 4.9 This solution cannot however be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) because D1 discloses an LgtB- neisserial strain having a truncated LOS. It would therefore be obvious for the skilled person, knowing from D3 that a LOS preparation comprising truncated LOS is less toxic, to use the LgtB- neisserial strain of D1 for making the neisserial LOS preparation of claim 12.
- 4.10 Dependent claim 13 does 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 D7 discloses a more intense and prolonged immune response to LOS incorporated in liposomes in comparison with free LOS (see abstract). Therefore, it would be obvious for the skilled person to incorporate the LOS into liposomes.
- 4.11 Dependent claim 14 does not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, involves an inventive step because D5 discloses the conjugation of a truncated LOS to tetanus toxoid. Therefore, it would be obvious for the skilled person to conjugate the LOS obtained from the LgtB- neisserial strain of D1 to a source of T-helper epitopes.
- 4.12 Dependent claim 15 is considered to be inventive because by the process of intra-bleb conjugation results in a bleb preparation comprising LOS present in the blebs conjugated to the outer membrane protein present in the same bleb. This neisserial bleb preparation is considered to be inventive because the prior art does not disclose a process of intra-bleb conjugation neither a bleb preparation comprising LOS present in the blebs conjugated to the outer membrane protein present in the same bleb and it would not be obvious for the skilled person to obtain such a bleb preparation without the exercise of inventive skills. Therefore, the subject-matter

of claim 15 is considered to be inventive.

4.13 Dependent claim 16 (insofar dependent on claims 1-8,12-14) is not considered to be inventive because D3 discloses a vaccine composition comprising truncated LOS or truncated LOS in a bleb preparation.

4.14 Claims 17-19 and 39 are not considered to be inventive since D6 discloses the neisserial vaccines comprising a bleb preparation in combination with an adjuvant and the addition of conjugated capsular polysaccharides or oligosaccharides to neisserial bleb preparation. D6 also discloses the process of manufacturing a neisserial bleb preparation vaccine (see page 33, line 1 - 30; page 36, line 5-28).

4.15 The subject-matter of claim 20 is considered to involve an inventive step since a low concentration of deoxycholate is not disclosed in the cited prior art and would not be obvious for the skilled person to use a lower deoxycholate concentration. Example 3 of the present application shows that the use of no deoxycholate for the isolation of blebs results in a higher bactericidal antibody titers. In view of this advantageous effect, the subject-matter of claim 20 is considered to be inventive.

4.16 Dependent claims 22,23,28,29 refer to bleb preparations having properties which are a consequence of intra-bleb conjugation, namely the lipid A moiety of the LOS is integrated in the outer membrane of the bleb, reduced toxicity, an amount of the LOS present in the bleb is conjugated to an outer membrane protein (present in the same bleb). Intra-bleb crosslinking or conjugation of LOS to outer membrane proteins is not disclosed in the prior art and the skilled person would not consider this possibility without the exercise of inventive skills, taking into account the advantageous effects, namely a better induction of the immune response and a reduced toxicity. Therefore, claims 22,23,28,29 specifically relating to intra-bleb crosslinking or conjugation are considered to be inventive.

4.17 Claims 30-32,35,36, insofar not restricted to bleb preparations obtained by intra-bleb conjugation or crosslinking, are not considered to be inventive since Gram-negative strains (Neisseria, Moraxella catarrhalis and non-typeable Haemophilus influenzae), not producing capsular polysaccharides or htrB- and/or msbB- strains are disclosed in D6 and lgtB- strains are disclosed in D1 and D2 and a neisserial strain having a

424
121

truncated LOS is disclosed in D3. It would therefore be obvious for the skilled person to take the strains of D1, D2, D3 or D6 to produce bleb preparations in which an outer membrane protein is coupled to the oligosaccharide part of the lipopolysaccharide as disclosed in D4.

4.18 For inventive step analysis of claim 40, D4 is considered to represent the closest prior art and discloses a method for making a bleb preparation in which an outer membrane protein is coupled to the oligosaccharide part of the lipopolysaccharide, (see page 15, line 22 page 17, line 19). Claim 40 differs in that a method for producing an intra-bleb conjugated bleb preparation is claimed comprising the steps of a) isolating blebs from a Gram-negative strain; b) conjugating the oligosaccharide moiety of the LOS present in the blebs to the outer membrane protein present in the same bleb; c) isolating the intra-bleb conjugated bleb preparation.

4.19 The problem to be solved by the subject matter of claim 40 may therefore be regarded as the provision of a method for producing an intra-bleb conjugated bleb preparation. The solution would be a method for producing an intra-bleb conjugated bleb preparation comprising the steps of a) isolating blebs from a Gram-negative strain; b) conjugating the oligosaccharide moiety of the LOS present in the blebs to the outer membrane protein present in the same bleb; c) isolating the intra-bleb conjugated bleb preparation.

4.20 This solution is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) because the prior art does not disclose any method for producing an intra-bleb conjugated bleb preparation. It would not be obvious for the skilled person to establish a method comprising the step of conjugating the oligosaccharide moiety of the LOS present in the blebs to the outer membrane protein present in the same bleb without the exercise of inventive skills. Therefore, the subject-matter of claim 40 and dependent claims 41-52 is considered to be inventive.

4.21 The present application does therefore not satisfy the criterion set forth in Article 33(3) PCT and the subject-matter of claims 1-8, 11-14, 16-19, 21, 24-27, 30-39 does not involve an inventive step (Rule 65(1)(2) PCT). The subject-matter of claims 15, 20, 22, 23, 28, 29, 40-52 is considered to involve an inventive step.

122

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 125

2020
Bogotá D.C.,

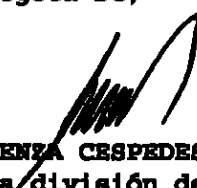
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	05 7268
	Solicitud internacional	EP2003/008568
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	877
	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,

10 JUL. 2006


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

adpa10