



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-90260

21. EXPEDIENTE N° 05-90260

54. TÍTULO "VACUNAS BOVINAS CON ADYUVANTES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 39/108

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE

AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. - 7 SET 2005

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05090260 00000000

Folios: 62

Fecha (AMB): 2005-09-07 17:12:20

Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

12-10-05

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
NJ 07940, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.Lugar de Constitución: Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 39.690.713 TP53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: CHU, Hsien-Jue y LI, Wumin.

Dirección: 1955 Louise Ridge, Fort Dodge, IA 50501 y 1519 Knollcrest Drive, Fort
Dodge, IA 50501.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/006941

Fecha: 05/03/04

Publicación Internacional No. WO 2004/080400 A3

Fecha: 23/09/04

⑥

Título(54) VACUNAS BOVINAS CON ADYUVANTES

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 39/108

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

12/03/03

(31) Número de Solicitud

60/454,182

⑨

Comprobante de Pago No. 05-86,584

Fecha: Septiembre 1 de 2005

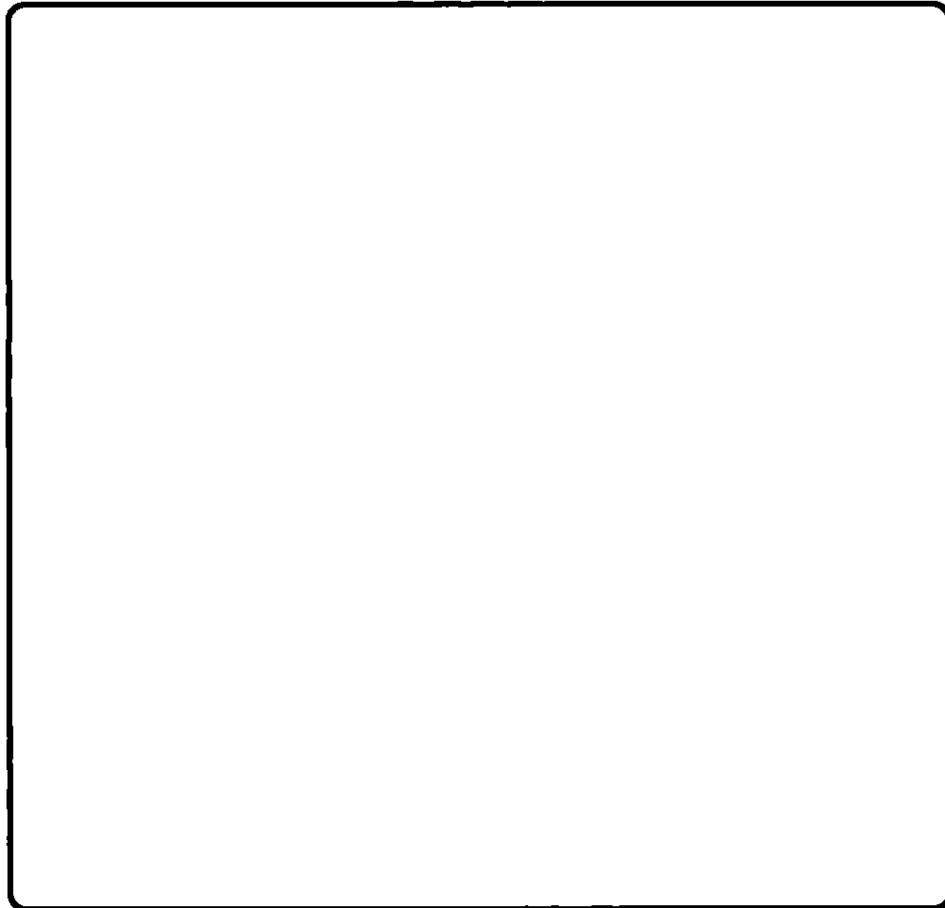
⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso; documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción.

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 66,584
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2005

Radicacion : 83898268 88888888 Folios: 62
Fecha (AMB): 2005-09-07 17:12:28
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39307484	01/09/2005	4,908,040.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

1
2

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

wypsh 4

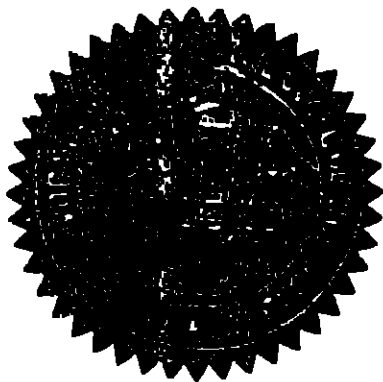
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

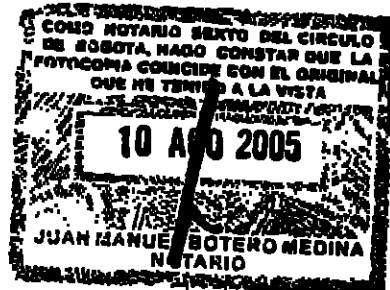
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison, Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos de América

domiciled at Five Giralda Farms, Madison, State of New Jersey 07940, United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 8th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

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

Doctors ALICIA LLÓREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments; to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

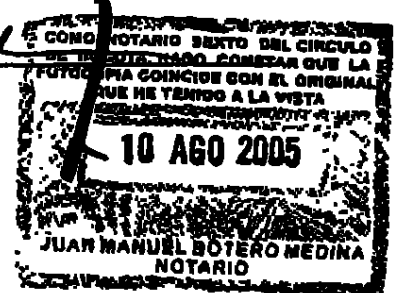
Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

Given and signed this: 6th day of October 2004 Wyeth

William H. Calnan
William H. Calnan
Assistant Secretary



3

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

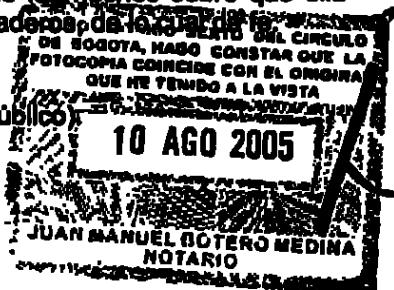
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede, una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social;
conforme a las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este
poder, que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Madison, Estado de New
Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos de la siguiente manera:

Notary Public (Notario Público)



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Calnan

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America; that the deponent is authorized by
said Company to confer this power of attorney; that
the seal affixed hereunto by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the
corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of
February 4, 1926, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

wye-176

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

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

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

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

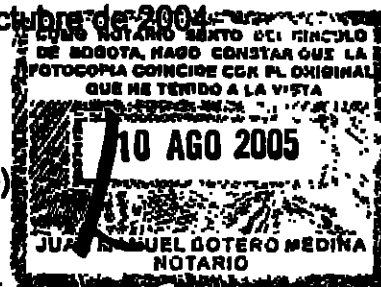
APOSTILLA

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

1. Pais: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 7 de octubre de 2004
 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 8. No. A210247
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Hay un sello dorado.



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

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

6

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

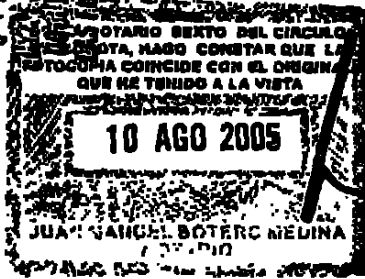
2004 NOV 10 P 10:40

mc3
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

283161

Anita Escobar
HA APARECIDO EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
FUNCIONES INDICADAS



Extracto publicado folio 8
Folios 849 folios
Ceb

7

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AM-101333	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/006941	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05/03/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 12/03/2003
Solicitante WYETH		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional. Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>4</u> hojas. ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)). b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla I. 2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así: 5. Respecto al resumen, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad. 6. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención. b. ☒ Ninguna de las figuras se publicará en el resumen.		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/006941

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC7 A61K 39/108		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC7 A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, BIOSIS, Dato WPI, PAJ		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 6 162 441 A(SIM JEONG-SEOK ET AL) 19 de diciembre de 2000 (2000-12-19) documento completo	1-14
X	ITOH SAORI ET AL: "Nuevo ensayo rápido inmunosorbente de enzima enlazada para detectar anticuerpos contra antígenos de superficie bacterial usando placas de filtración" BIOLOGICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 25, no.8, Agosto 2002 (2002-08), páginas 986-990, XP002309474 ISSN: 0918-6158 página 987, columna mano derecha, parágrafo 2	1-14
A	WO 02/064162 A (CASSELS FREDERICK J; US GOVERNMENT (US); GLENN GREGORY M (US)) 22 de agosto de 2002 (2002-08-22) documento completo	1-14
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia 'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 10 de diciembre de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 27/12/2004
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Hermann, P

/

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US2004/006941

Cailla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 13 Y 14 están dirigidas al método de tratamiento del cuerpo humano/animal por terapia (Regla 39.1(iv) PCT), la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos de los compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Cailla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

9

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/006941**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	5
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---

4

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM101333	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/006941	International filing date (day/month/year) 05/03/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 12/03/2003
Applicant WYETH		

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

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

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/006941A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K39/108

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 162 441 A (SIM JEONG-SEOK ET AL) 19 December 2000 (2000-12-19) the whole document	1-14
X	ITOH SAORI ET AL: "New rapid enzyme-linked immunosorbent assay to detect antibodies against bacterial surface antigens using filtration plates" BIOLOGICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 25, no. 8, August 2002 (2002-08), pages 986-990, XP002309474 ISSN: 0918-6158 page 987, right-hand column, paragraph 2	1-14
A	WO 02/064162 A (CASSELS FREDERICK J ; US GOVERNMENT (US); GLENN GREGORY M (US)) 22 August 2002 (2002-08-22) the whole document	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 December 2004

Date of mailing of the international search report

27/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentian 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hermann, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/006941

13

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 13 and 14 are directed to a method of treatment of the human/animal body by therapy (Rule 39.1(iv) PCT), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

46

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/006941

H

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6162441	A	19-12-2000	NONE	
WO 02064162	A	22-08-2002	CA 2437899 A1	22-08-2002
			EP 1372708 A2	02-01-2004
			WO 02064162 A2	22-08-2002

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

23 de Septiembre de 2004 (23.09.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/080400 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: A61K 39/108

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/006941

(22) Fecha de Registro Internacional: 05 de marzo de 2004
(05.03.2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/454,182 12 de marzo de 2003 (12.03.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados, excepto US): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventores ; y

(75) Inventor/Solicitante (para US solamente): CHU, Hsien-Jue [US/US]; 1955 Louise Ridge, Fort Dodge, IA 50501 (US). LI, Wumla [US/US]; 1519 Knollcrest Drive, Fort Dodge, IA 50501 (US).

(74) Agentes: RENDA, Barbara, L.; Wyeth Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para toda clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- relativo al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicando:

- Con reporte de Búsqueda Internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional

3 de marzo de 2005

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

(54) Título: VACUNAS BOVINAS CON ADYUVANTE

(57) Resumen: La presente invención proporciona una composición de vacuna segura y efectiva contra propagación de E. coli 0157:H7. Un componente activo inmunogénicamente E. coli: H7, un adyuvante tal como un aceite metabolizable, y un portador aceptable farmacológicamente son formulados en una vacuna inmunizante. La invención también proporciona un método para la prevención y mejora de propagación de E. coli 0157:H7.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 September 2004 (23.09.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/080400 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 39/108

(21) International Application Number:
PCT/US2004/006941

(22) International Filing Date: 5 March 2004 (05.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/454,182 12 March 2003 (12.03.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Girarde Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHU, Helen-Joe
[US/US]; 1955 Louise Ridge, Fort Dodge, IA 50501 (US).
LI, Wumlin [US/US]; 1519 Knollcrest Drive, Fort Dodge,
IA 50501 (US).

(74) Agent: RENDA, Barbara, L.; Wyeth, Patent Law Depart-
ment, Five Girarde Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT,
LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-
nations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
3 March 2005

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

(54) Title: ADJUVANTED BOVINE VACCINES

(57) Abstract: The present invention provides a safe and effective vaccine composition against *E. coli* 0157:H7 shedding. An immunogenically active component *E. coli* 0157:H7, an adjuvant such as a metabolizable oil, and a pharmacologically acceptable carrier are formulated into an immunizing vaccine. The invention also provides a method for the prevention or amelioration of *E. coli* 0157:H7 shedding.

WO 2004/080400 A3

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda página)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/006941	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05.03.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12.03.2003																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K39/108																											
Solicitante WYETH																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220				☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☒	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																									
☒	Casilla No. II	Prioridad																									
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.																									
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																									
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de ISA: European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - O Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Hermann, P Teléfono No. +49 89 2399-7109																									

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.
☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/006941

Casilla No. II Prioridad

1. ☐ No se ha presentado el siguiente documento:

☐ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. ☒ No ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de la prioridad porque una copia del documento de la prioridad no había sido requerido por la ISA en el tiempo que la búsqueda fue conducida (Regla 17.1) Sin embargo esta opinión no ha sido establecida en la asunción que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

4. Observaciones adicionales, si es necesario:

20

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 13,14 (por I.A.)

porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. con respecto a la aplicabilidad industrial se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.13,14
- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
- | | |
|-----------------------------------|--|
| la forma escrita | ☐ no se ha proporcionado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
| el formato legible por computador | ☐ no se ha proporcionado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver la hoja separada para más detalles.

28

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43 bis. 1 (a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	5-12,14
	No: Reivindicaciones	1-4,13
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	-
	No: Reivindicaciones	1-14
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-12
	No: Reivindicaciones	-

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

22

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a la novedad, paso Inventivo y aplicabilidad Industrial

Las reivindicaciones 13 y 14 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Re Item V

Afirmación razonada respecto a la novedad, paso Inventivo o aplicabilidad Industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-A-6 162 441 (Sim Jeong-Seok *et al.*) 19 de diciembre de 2000

D2: Itoh Saori *et al.* – “New rapid enzyme –linked immunosorbent assay to detect antibodies against bacterial surface antigens using filtration plates” – 2002 – *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25: 986-990

2. El documento D1 revela un método para la producción de anticuerpos dirigido contra la Escherischia coli serotipo O157:H7. Dicho método depende del uso de una vacuna que comprende E. coli O157:H7 entera inactiva o muerta, el adyuvante de Freund (50% v/v) y PBS que es un portador farmacéuticamente aceptable (cf. D1 columna 6 línea 38-50).

El documento D1 por lo tanto anticipa las materias objeto de las presentes reivindicaciones 1-4 y 13, que por lo tanto no cumplen con los requerimientos del Artículo 33(2) del PCT.

3. Lo mismo surge con la revelación del documento D2 (cf. D2 p. 987 columna de la derecha 2do párrafo) donde ratones son vacunados contra E. coli O157:H7 usando una suspensión de bacterias inactivas en PBS mezcladas con el adyuvante incompleto de Freund. El documento D2 por lo tanto también anticipa las materias objeto de las presentes reivindicaciones 1-4 y 13.

25

4. Ninguno de los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional revela las materias objeto de las reivindicaciones 5-12 y 14. Por lo tanto, las reivindicaciones 5-12 y 14 cumplen con los requerimientos del Artículo 33(2) del PCT.
5. Se considera que el documento D2 representa la técnica anterior más cercana para las materias objeto de las reivindicaciones 5-12. Las composiciones de vacuna de dichas reivindicaciones difieren de la composición de vacuna del documento D2 por la mezcla usada como adyuvante en dicha vacuna. El efecto de tener dicha mezcla de adyuvante ciertamente debe verse en la mejora del procedimiento de inmunización y/o la protección contra E. coli O157:H7.

En vista de la técnica anterior a la mano, el problema técnico que debe resolverse puede por lo tanto ser visto en la disposición de una vacuna mejorada contra E. coli O157:H7.

Los resultados proporcionados en la presente solicitud no demuestran que el problema técnico haya sido resuelto. Aquellos resultados son de la inmunización usando un solo tipo de vacuna y no se proporcionan datos de comparación que sustenten que la mezcla adyuvante agregada a la vacuna de acuerdo con las respectivas reivindicaciones está de hecho solucionando el problema técnico. Por lo tanto, actualmente y en ausencia de una indicación contraria, el problema no se ha resuelto y no puede reconocerse un paso inventivo para las vacunas de las reivindicaciones 5-12, dichas reivindicaciones por lo tanto no cumplen con los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT.

6. El suplemento alimenticio propuesto en la reivindicación 14 como aditivo al método de la reivindicación independiente 13 es común en la técnica y como tal no puede servir como base de un reconocimiento de paso inventivo. Por lo tanto, la materia objeto de la reivindicación 14 no cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT.
7. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 13 y 14 respecto a la pregunta de si son aplicables industrialmente (Artículo 33(4) PCT), no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

24

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/006941**

27

6

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220**FOR FURTHER ACTION**
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/US2004/006941International filing date (day/month/year)
05.03.2004Priority date (day/month/year)
12.03.2003International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K39/108Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 86.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523956 apmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Hermann, P
Telephone No. +49 89 2399-7108



20

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/006941

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/006941

Box No. II Priority

1. ☐ The following document has not been furnished:

☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. ☒ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/006941

10

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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. 13, 14 (for I.A.)

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 whole application or for said claims Nos. 13, 14 (in parts)
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

13

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/006941

29

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/a.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	5-12, 14
	No: Claims	1-4, 13
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1-14
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 13 and 14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

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

1. Reference is made to the following documents:

D1: US-A-6 162 441 (Sim Jeong-Seok *et al.*) 19 December 2000

D2: Itoh Saori *et al.* - "New rapid enzyme-linked immunosorbent assay to detect antibodies against bacterial surface antigens using filtration plates" - 2002 - *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25: 986-990

2. Document D1 discloses a method for the production of antibodies directed against *Escherichia coli* serotype O157:H7. Said method relies on the use of a vaccine comprising inactivated or killed whole *E. coli* O157:H7, Freund's adjuvant (50% v/v) and PBS which is a pharmaceutically acceptable carrier (cf. D1 column 6 line 38-50).

Document D1 therefore anticipates the subject-matters of present claims 1-4 and 13, which thus do not meet the requirements of Article 33(2) PCT.

3. The same arises with the disclosure of document D2 (cf. D2 p. 987 right-hand column 2nd paragraph) wherein mice are vaccinated against *E. coli* O157:H7 using a suspension of inactivated bacteria in PBS mixed with Freund's incomplete adjuvant. Document D2 therefore anticipates also the subject-matters of present claims 1-4 and 13.

- 31
4. None of the documents cited in the International Search Report discloses the subject-matters of claims 5-12 and 14. Claims 5-12 and 14 thus meet the requirements of Article 33(2) PCT.
 5. Document D2 is considered to represent the closest prior art for the subject-matters of claims 5-12. The vaccine compositions of said claims differ from the vaccine composition of document D2 by the mixture used as adjuvant in said vaccine. The effect of having such adjuvant mixture should certainly be seen in the improvement of either the immunization procedure and/or the protection against E. coli O157:H7.

In view of the prior art at hand, the technical problem to be solved can therefore be seen in the provision of an improved vaccine against E. coli O157:H7.

The results provided in the present application do not prove that the technical problem has been solved. Those results are from immunisation using one single type of vaccine and no comparison data are provided supporting that the adjuvant mixture added to the vaccine according to the respective claims are indeed solving the technical problem. Therefore, at present and in the absence of an indication to the contrary, the problem is not solved and an inventive step for the vaccines of claims 5-12 cannot be acknowledged, said claims thus do not meet the requirements of Article 33(3) PCT.

6. The food supplement proposed in claim 14 as additive to the method of independent claim 13, are common in the art and as such cannot serve for a basis of inventive step acknowledgement. Therefore the subject-matter of claim 14 does not meet the requirements of Article 33(3) PCT.
7. For the assessment of the present claims 13 and 14 on the question whether they are industrially applicable (Article 33(4) PCT), no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

32

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/006941

VACUNAS BOVINAS CON ADYUVANTE

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición de
5 vacuna segura y efectiva contra propagación de *E. coli* 0157:H7.
Un componente activo inmunogénicamente *E. coli* 0157:H7, un
adyuvante tal como un aceite metabolizable, y un portador
aceptable farmacológicamente son formulados en una vacuna
inmunizante. La invención también proporciona un método para la
10 prevención o mejora de propagación de *E. coli* 0157:H7.

VACUNAS BOVINAS CON ADYUVANTECampo de la Invención

La presente invención se relaciona a vacunas con
5 adyuvante para la reducción de colonización de *E. Coli* 0157:H7
en animales, particularmente ganado, métodos para su
preparación, y métodos para la administración de las vacunas a
los animales, particularmente ganado, para prevenir así la
propagación del mismo.

10 Antecedentes de la Invención

E. coli 0157:H7 es un patógeno virulento y
transportado en alimentos, y de esta forma las infecciones por
E. coli 0157:H7 son una fuente de preocupación para la salud
humana. La enfermedad humana asociada con infección por *E. coli*
15 0157:H7 ha sido reportada con frecuencia incrementa desde 1982.
El enlace epidemiológico entre la enfermedad humana y consumo
de productos bovinos ha sido soportado por el aislamiento de *E.*
coli 0157:H7 a partir de heces bovinas adultas o de terneras
recolectados a partir de granjas o lotes de alimentos en los
20 Estados Unidos de Norteamérica, Canadá y otros países. La
ingestión de carne contaminada u otros productos cárnicos, y no
contagio persona a persona, es la principal fuente de infección
humana.

E. coli 0157:H7 coloniza los intestinos de rumiantes
25 y otros mamíferos y generalmente no provoca enfermedad

manifiesta en estos animales. La propagación de *E. coli* O157:H7 en heces fecales de animales colonizados sirve como una fuente de infección por *E. coli* O157:H7 en humanos. Es por lo tanto, importante, erradicar o reducir la colonización y propagación de *E. coli* O157:H7 en animales, particularmente ganado, para evitar la infección humana. Se ha demostrado que la inoculación oral de terneras con *E. coli* O157:H7 induce el incremento pronto y sostenido en anticuerpos séricos para LPS y neutraliza anticuerpos para verotoxinas. Se han hecho intentos también para reducir la propagación de *E. coli* a partir de ganado por un periodo breve de cambio de alimentación a partir de grano a heno. Este método de cambio de alimentación, sin embargo, es incapaz de eliminar totalmente la contaminación ambiental por heces fecales, porque es improbable que el ganado Americano incluso será alimentado con dietas que consistan solamente de heno.

Debido al procesamiento a granel de ganado sacrificado y el bajo número de *E. coli* O157:H7 (10-100) necesario para infectar a un humano, *E. coli* O157:H7 permanece como un problema serio de salud. Se ha enfocado la investigación en métodos mejorados para detectar y subsecuentemente matar *E. coli* O157:H7 en la matanza, alterando la dieta del ganado para reducir el número de *E. coli* O157:H7 intestinal, e inmunizar a los animales para prevenir la propagación de *E. coli* O157:H7. Todavía pensado,

ocasionalmente, y con algunas consecuencias de salud, económicas y públicas desastrosas, *E. coli* O157:H7 se desliza a través de redes, y, en combinación, casi siempre, con error humano (cocido inapropiado o contaminación cruzada), causa estragos. Por los últimos años, científicos, ganaderos, periodistas, personal asociado, representantes gubernamentales y oficiales de plantas empacadas han indicado que hay un mandato para granjeros/rancheros para asumir la responsabilidad para intentar activamente el prevenir (o por lo menos minimizar) el riesgo de que ganado sacrificado pueda portar patógenos transportados en alimentos en la planta de empacamiento, dentro o en sus cuerpos. Se ha postulado que: (a) limpiar los animales puede reducir las probabilidades de presencia de patógenos en carcasas, cortes y productos de res finales, (b) Buenas Prácticas de Higiene, o Buenas Prácticas de Producción, pueden ayudar para presentar animales más limpios para matanza, y (c) el impacto de intervenciones seleccionadas y prácticas de manejo para minimizar la presencia de patógenos transportados en alimentos sobre y en ganado sacrificado debe ser investigado.

The Texas Cattle Feeders Association ha reportado que un producto llamado Tasco™, hecho de una alga marina café encontrada en el Océano Atlántico Norte, reduce *E. coli* O157:H7 en ganado por 300% cuando se incluye en la ración por 14 días antes del sacrificio, CALF News (2002) reporta que un nuevo

ingrediente alimenticio que contiene probióticos o así llamados "bacterias buenas" (de hecho, cepas de *Lactobacillus acidophilus*) puede reducir la presencia de *E. coli* O157:H7 en ganado vivo por tanto como 50% en base a estudios encontrados por American Meat Institute Foundation. Zhao et al. (1998) reportan resultados que indican que bacterias probióticas seleccionadas (que incluyen *Escherichia coli* no enterohemorrágica y *Proteus mirabilis*) administradas al ganado antes a la exposición a *E. coli* O157:H7 puede reducir el nivel de portación de *E. coli* O157:H7 en la mayoría de los animales: L-Pharma, Inc. ha ahora comercializado un probiótico para ganado en base a ese estudio.

No obstante, permanece el reto para producir una vacuna para prevenir efectivamente colonizaciones de *E. coli* O157:H7 en animales rumiantes, particularmente bovinos, que pueden ser pasados a través de sus cadáveres en el suministro alimenticio humano.

Sumario de la Invención

La presente invención proporciona una composición de vacuna la cual comprende un componente inmunológicamente activo seleccionado del grupo que consiste de antígenos de *E. coli* O157:H7 inactivados o muertos completamente o una subunidad del mismo, en combinación con un aceite metabolizable y adyuvante de hidróxido de aluminio.

Se utiliza el aceite metabolizable en la composición

de vacuna en una cantidad inmunogénicamente estimulante, junto con otros excipientes de vacunas convencionales.

En una modalidad adicional de la invención, la composición de vacuna comprende por lo menos 1×10^9 células por dosis de unidad de *E. coli* 0157:H7 inactivada, o un componente del mismo, y aproximadamente 5% a 10% vol/vol de un adyuvante el cual comprende aproximadamente 3-8%, preferentemente 5% de un aceite metabolizable y aproximadamente 10-25%, preferentemente 15%, de hidróxido de aluminio.

Una modalidad particularmente preferida de la invención es una composición de vacuna para terneras, la cual comprende por lo menos dos unidades de dosis de *E. coli* 0157:H7 muerta o inactivada, en donde cada unidad de dosis comprende aproximadamente por lo menos 1×10^9 de la bacterina y aproximadamente 5 a 25% vol/vol de un adyuvante, el adyuvante que comprende por lo menos un aceite metabolizable, e hidróxido de aluminio, y además en donde la unidad de dosis comprende un portador aceptable farmacológicamente.

Objetos y características adicionales de la invención llegarán a ser aparentes a partir de la descripción detallada y las reivindicaciones indicadas posteriormente en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En general, el problema de diseñar una nueva vacuna es que una vacuna bacteriana viva puede carecer potencialmente de suficiente seguridad en un huésped objetivo dado, y que una

vacuna bacteriana muerta o inactivada puede carecer potencialmente de la capacidad para estimular una respuesta inmunológica suficientemente segura. Comúnmente, un adyuvante o compuesto inmunogénicamente estimulante es usado en combinación
5 con una bacteria muerta o inactivada en una composición de vacuna para obtener eficacia aceptable. Sin embargo, la seguridad para el huésped objetivo es con frecuencia comprometida por la adición de un adyuvante. Por ejemplo, se sabe que los animales preñados muchas veces tienen una
10 proporción significativamente alta de aborto provocado después de ser administrados con una vacuna de bacterias muertas o inactivadas que contiene un adyuvante. Adicionalmente, en animales para alimento, es altamente deseable minimizar las reacciones de sitio de inyección las cuales impactan
15 adversamente la calidad de la carne de un animal el cual es vendido para consumo humano.

Se ha encontrado ahora que cuando un adyuvante adecuado, por ejemplo, un aceite metabolizable, es usado en combinación con un componente activo inmunogénicamente como se
20 describe en la presente, la composición de vacuna de *E. coli* 0157:H7 resultante está garantizada para uso, y es particularmente útil en bovinos. De esta forma, la invención logra las metas concomitantes de inmunización y seguridad efectivas, con reacciones de sitio de inyección mínimas que
25 puedan ser dañinas para la calidad de la carne.

Una composición de vacuna segura y efectiva comprende: un componente activo inmunogénicamente seleccionado del grupo que consiste de una subunidad de *E. coli* O157:H7 inactivada, muerto completamente o una subunidad, junto con un
5 adyuvante adecuado. Tal vacuna evitará efectivamente la colonización de un animal rumiante, por lo que reduce o elimina su potencial para propagar *E. coli* O157:H7 en el suministro alimenticio humano.

Como se usa en la presente el término "activo
10 inmunogénicamente" significa la capacidad para estimular una respuesta inmune, es decir, estimular la producción de anticuerpos, particularmente anticuerpos humorales, o estimular una respuesta mediada por células. La cantidad del componente activo inmunogénicamente la cual es efectiva e inmuniza puede
15 variar y es cualquier cantidad suficiente para producir una respuesta inmune y proporcionar protección inmunológica contra colonización de *E. coli* O157:H7. La cantidad del componente activo inmunogénicamente por unidad de dosis es preferentemente por lo menos aproximadamente 1×10^9 células. Estas cantidades
20 son adecuadas para una célula muerta completamente o inactivada o una subunidad de antígeno.

El componente activo inmunogénicamente puede ser *E. coli* O157:H7 entera o una subunidad que ha sido aislado a partir de animales colonizados usando técnicas convencionales.
25 Puede también ser derivado de cualquiera de un número de

A1

aislados disponibles de *E. coli* O157:H7, tales como aquellos obtenibles de varias colecciones de cultivo nacional e internacional los cuales mantienen un depositario para organismos tales como *E. coli* O157:H7. En la American Type
5 Culture Collection (ATCC), por ejemplo, se ha depositado *E. coli* O157:H7, inter alia, bajo ATCC NO. 35150, 43888, 43889, 43890, 43894, y 43895. En el Centro Venezolano de Colecciones de Microorganismos, Instituto de Biología Experimental, Universidad Central de Venezuela se ha depositado *E. coli*
10 O157:H7 bajo CVC815. En Collection de L'Institut Pasteur, Institut Pasteur, se ha depositado *E. coli* O157:H7 bajo CIP759. En Bioresource Collection and Research Center, Food Industry Research and Development Institute, se ha depositado *E. coli* O157:H7 bajo BCRC59. También, la solicitud del PCT WO 00/04922
15 describe la subunidad de antígeno de *E. coli* O157:H7 preparado de polisacárido O-específico de *E. coli* O157:H7.

Por lo menos una unidad de dosis por animal es contemplada en la presente como un régimen de vacunación. Dos o más unidades de dosis pueden ser especialmente útiles. Una
20 unidad de dosis puede ser típica y aproximadamente 1 a 2 mililitros, con cada unidad de dosis que contiene la cantidad hasta ahora descrita de bacterias o componentes bacterianos. El hombre experto reconocerá que una cantidad particular de composición de vacuna por unidad de dosis, así como también el
25 número total de unidades de dosis por régimen de vacunación,

44

puede ser optimizada, mientras la cantidad efectiva inmunizante de la bacterina o componente de la misma sea suministrada al animal.

La composición de vacuna de *E. coli* 0157:H7 de la presente invención contiene un adyuvante adecuado el cual contiene más preferentemente un aceite metabolizable como uno de sus componentes. Como se usa en la presente el término "adyuvante" se refiere a cualquier componente el cual mejora la respuesta del cuerpo a una vacuna o un inmunogen. El adyuvante típicamente comprenderá aproximadamente 0.1 a 50% vol/ vol de la formulación de vacuna de la invención, preferente y aproximadamente 1 a 50% de la vacuna, más preferente y aproximadamente 1 a 20%, particularmente 1 a 10% vol/vol de la misma. Cantidades de aproximadamente 5 a 15% vol/vol³ son incluso más preferidas.

El adyuvante utilizado en la composición de vacuna incluye por lo menos aceites inmunoestimulantes los cuales son metabolizables por las especies objetivo. Aceites metabolizables adecuados para uso en la composición de la invención incluyen emulsiones de aceites, por ejemplo, aceite SP (descrito posteriormente en la misma), Emulsigen (MPV Laboratories, Ralston, NZ), Montanide 264,266,26 (Seppic SA, Paris, Francia), así como también aceite de cacahuete y otros aceites vegetales, escualeno (aceite de hígado de tiburón) u otros aceites metabolizables los cuales son adecuados para uso

en adyuvante en práctica de vacuna veterinaria.

La composición de adyuvante preferentemente comprende, además del aceite metabolizable, uno o más agentes de humectación o dispersión en cantidades de aproximadamente 5 0.1 a 25%, más preferente y aproximadamente 1 a 10% e incluso más preferente y aproximadamente 1 a 3% por volumen del adyuvante. Particularmente preferidos como agentes de humectación o dispersión son tensioactivos no iónicos. Otros componentes del adyuvante pueden incluir tales compuestos 10 conservadores como formalina de alcohol bencílico y timerosal en cantidades de hasta aproximadamente 1% vol/vol del adyuvante.

Un adyuvante particularmente preferido es una formulación de aceite metabolizable referido como aceite SP. 15 Como se usa en la descripción y ejemplos, el término "aceite SP" designa una emulsión de aceite la cual comprende un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, escualeno, monooleato de sorbitan y polioxietileno y una solución salina amortiguada. En general, la emulsión de aceite 20 SP comprenderá aproximadamente 1 a 3% vol/vol de copolímero de bloque, aproximadamente 2 a 6% vol/vol de escualeno, más particular y aproximadamente 3 a 6% de escualeno, y aproximadamente 0.1 a 0.5% vol/vol de monooleato de sorbitan y polioxietileno, con el resto que es una solución de sal 25 amortiguada.

44

En una composición altamente preferida de vacuna de la presente invención, el aceite metabolizable es utilizado junto con gel de hidróxido de aluminio, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 10-20% vol/vol, y más
5 preferentemente en una cantidad de aproximadamente 15% vol/vol. Esta combinación de aceite SP e hidróxido de aluminio proporciona una vacuna especialmente útil ya que ambos efectos inmunes sistémicos y locales son inducidos en el rumiante vacunado. Otra característica sorprendente es que esta
10 combinación de adyuvantes ha sido mostrado, en algunos casos, mejora significativa en seguridad con ciertas formas de antígeno.

Cuando se utilizan, cantidades inmunogénicamente estimulantes del aceite SP como adyuvante en la composición de
15 vacuna de la invención pueden variar de acuerdo al componente inmunogénicamente activo, el grado de exposición infecciosa potencial, método de administración de la composición de vacuna, la edad y tamaño del bovino, o similares. En general, cantidades de aproximadamente 1% a 50% vol/vol de la
20 composición bovina son adecuadas, preferente y aproximadamente 4% a 10% vol/vol, y más preferente y aproximadamente 4% a 5% vol/vol de aceite SP.

Portadores aceptables farmacéuticos (o farmacológicos) adecuados para uso en la composición de vacuna
25 de la invención pueden ser cualquier portador líquido

-47

convencional adecuado para composiciones farmacéuticas veterinarias, preferentemente una solución salina equilibrada u otra solución en base de agua adecuada para uso en medio de cultivo de tejido. Otros portadores disponibles pueden también
5 ser utilizados.

Excipientes adicionales disponibles en la técnica pueden también ser incluidos en la composición de vacuna de acuerdo a las varias modalidades hasta ahora descritas. Por ejemplo, pueden ser utilizados modificantes de pH.

10 Los componentes de la composición de vacuna de la invención como se describe hasta ahora, incluyendo el portador, pueden ser combinados juntos usando técnicas disponibles.

Además del componente inmunogénicamente activo de *E. coli* O157:H7 como se describe anteriormente en la presente como
15 ingrediente activo, está contemplado que la composición de vacuna de la invención puede también contener otros componentes activos tales como un componente antipatogénico dirigido contra *Salmonella dublín* o *Salmonella typhimurium* o similares o una combinación de los mismos. Las cantidades de una o más de estas
20 bacterias pueden ser determinadas a partir de la literatura eficaz, o determinado usando técnicas disponibles.

En una modalidad de la invención el componente inmunogénicamente activo de la invención puede ser conjugado a compuestos biológicos adecuados tales como polisacáridos,
25 péptidos, proteínas, o similares, o una combinación de los

46

mismos.

En una modalidad preferida de la invención, la composición de vacuna inventiva puede ser formulada en una forma de unidad de dosis como se describe anteriormente en la presente para facilitar la administración y asegurar la uniformidad de dosis. La formulación puede ser efectuada usando técnicas disponibles, tales como aquellas aplicables a preparaciones de emulsiones.

La composición de vacuna inventiva puede ser administrada parentalmente, por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intradérmica o similares, preferentemente subcutáneamente.

En la práctica actual, la composición de vacuna de la invención es administrada parental, subcutánea o por otros medios disponibles, preferentemente parental, más preferente subcutáneamente, en cantidades efectivas de acuerdo a un programa el cual puede ser determinado por el tiempo de exposición potencial anticipado a un portador de *E. coli* O157:H7. En esta forma, el animal tratado puede tener tiempo para construir inmunidad antes a la exposición natural. Por la forma del ejemplo no limitante, un programa de tratamiento típico o régimen de dosificación puede incluir administración parental, preferentemente inyección subcutánea de una unidad de dosis, por lo menos aproximadamente 2-8 semanas antes a la exposición potencial. Por lo menos dos administraciones son

44

47

preferidas, por ejemplo una unidad de dosis de aproximadamente de 8 semanas antes a la exposición potencial a la bacterina y una segunda unidad de dosis en aproximadamente 3-5 semanas antes a la exposición potencial del animal tratado. Como se describe hasta ahora en la presente, una unidad de dosis será típicamente dentro del intervalo de aproximadamente 0.1 a 10 mililitros de composición de vacuna la cual contiene las cantidades de activo y porcentajes de adyuvante e inactivos como se describe previamente. Una unidad de dosis dentro del intervalo de aproximadamente 0.5 a 5 mililitros es quizás más preferido, con aproximadamente 1 a 2 mililitros que son particularmente preferidos.

Para un entendimiento más claro de la invención, los siguientes ejemplos son indicados posteriormente. Estos ejemplos son simplemente ilustrativos y no son entendidos para limitar el alcance o principios subyacentes de la invención en ninguna forma. En efecto, varias modificaciones de la invención, además de aquellas mostradas y descritas en la presente, llegarán a ser aparentes para aquellos expertos en la técnica a partir de los siguientes ejemplos y la descripción mencionada anteriormente. Tales modificaciones están también propuestas para caer dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

50

EJEMPLOS

EJEMPLO 1 -PREPARACIÓN DE LA VACUNA

FORMULACIÓN DEL ACEITE SP

DESCRIPCIÓN DE LOS INGREDIENTES	VOLUMEN
5 Copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (Pluronic® L121, BASF, Mt. Olive, NY)	20.0 ml
Escualeno (Kodak, Rochester, NY)	40.0 ml

Se mezclan los ingredientes y se homogenizan hasta que se forma una masa o emulsión estable. Antes a la homogenización, pueden ser llevados a autoclave los ingredientes o mezcla. La emulsión puede además ser esterilizada por filtración.

FORMULACIÓN DE VACUNA: BACTERINA DE E. coli O157:H7 BOVINA

VOLUMEN DE DOSIS: 2ML/DOSIS

15	Componente	Concentración de almacén	Cantidad/ml	Cantidad/dosis	Provisión por volumen/ml de vacuna	Vol. total/15 15,000 ml
	E coli O157:H7 ATTC 43889	3.86 x 10 ⁸ células/ml (1X)	5 x 10 ⁸	1 x 10 ⁸	0.129	1,943 ml
	ALOH (gel estéril)	N/A	15% v/v	15% v/v	0.15	2,250 ml
20	*Aceite SP (con timarosal)	N/A	5% v/v	5% v/v	0.05	750 ml
	Timarosal al 5%	N/A	1:2500	1:2500	N/A	5.25 ml
	PBS al 0.01 M	N/A	N/A	N/A	N/A	10,051.75 ml
25						Total 15,000 ml

Se cosechan 13.8 litros a partir de fermentación con concentración en 3.86×10^9 células/ml

Se cosechan 13.8 litros a partir de la fermentación con concentración en 3.86×10^9 células/ml.

5 *750 ml de aceite SP contiene 0.75 ml de timerasol al 5% (750 ml x 0.001=0.75 ml)

6 ml-0.75 ml=5.25 m cantidad necesaria adicional

Secuencia de mezclado

1. Mezclar la bacteria inactivada por al menos 30
10 minutos a 150-200 rpm para asegurar un buen mezclado.

2. Tomar 3,000 ml de la bacteria mezclada y centrifugar en 10,000 rpm por 30 minutos (mantener el resto de la provisión de antígeno en 4°C).

3. Recolectar gránulos y resuspender el gránulo con
15 0.01 M PBS, QS a 3,000 ml y mezclar bien.

4. Tomar 971.5 ml de las células resuspendidas y agregar 2,028.5 ml de PBS 0.01 M para hacer un volumen total en 3,000 ml. Esta es la fracción A.

5. Tomar otros 971.5 ml de las células
20 resuspendidas y agregar 2,028.5 ml de PBS 0.01 M para hacer el volumen total en 3,000 ml. Esta es la fracción B.

6. Agregar 2,2250 ml de gel ALOH en la fracción A y mezclar esta combinación por 1 hora en 150-200 rpm.

7. Agregar 750 ml de aceite SP en la fracción B y
25 mezclar esta combinación por 1 hora en 150-200 rpm.

8. Combinar la fracción anterior A y la fracción B y mezclar la combinación por 1 hora a 150-200 rpm.

9. Agregar 5.25 ml de timerosal al 5% y cant. Suficiente de volumen para 14,800 ml con PBS 0.01 M.

5 10. Mezclar la vacuna por lo menos 30 minutos @ 150-200 rpm.

11. Checar el pH y ajustar el pH a 7 (+0.2) si es necesario.

10 12. Después de que se ajusta el pH, cant. suficiente de vacuna para 15,000 ml, con PBS 0.01 M y mezclarlo por al menos otros 30 minutos.

13. Llenar y etiquetar la vacuna.

EJEMPLO 2

15 EVALUACIÓN DE RESPUESTA SEROLÓGICA EN GANADO DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN CON VACUNAS DE E. COLI 0157-H7 CON ADYUVANTE O SIN EL Y LA SEGURIDAD DE LAS VACUNAS DE PRUEBA EN GANADO

20 Veinticuatro reses reproducidos saludables obtenidas de fuentes comerciales son usadas en el estudio. Su intervalo de edad es 6-12 meses en la primera vacunación, y ambos animales machos y hembras son usados. El ganado son grupos alojados en alojamiento que cumple con regulaciones de cuidado animal aplicable. El agua y alimento es disponible ad lib. Todos los animales son tratados como sea necesario por el veterinario de la planta después del consumo con el director de 25 estudio. El tratamiento antes y durante el estudio son

50

53

documentados. Animales que requieren antibióticos o fármacos potencialmente inmunosupresivos son removidos del estudio.

Se formulan las composiciones de vacunas y se prueban para esterilidad y seguridad de laboratorio animal como se especifica en 9 CFR §§113.26 y 113.33. Se almacenan las vacunas en 2-7°C. Se dividen aleatoriamente las terneras en grupos de seis animales cada una. El grupo 7 es vacunado con una vacuna con adyuvante de acuerdo con la presente invención y el Grupo 7 es mantenido como controles no vacunados. Se vacunan las terneras con una dosis de 2 ml con la vacuna apropiada por la ruta subcutánea. Se administra una segunda dosis en 3-4 semanas, y una tercera dosis es administrada después de unas 3-4 semanas. Se sangran las terneras al paso del tiempo para la primera y segunda dosis y semanalmente después de esto hasta por cuatro horas post tercer vacunación. Cada muestra de suero es evaluada para respuesta de anticuerpo.

Se analiza el análisis de suero por métodos estadísticos para determinar las diferencias en respuesta de anticuerpos. Se determina los títulos ELISA para evaluar la respuesta de vacuna, y se promedian los resultados.

Se observan los sitios de inyección por tres días después de cada vacunación. Si se observan cualesquiera reacciones del sitio de inyección, se observan entonces el ganado hasta 14 días post vacunación o hasta que se disipa la reacción. Se miden las reacciones del sitio de inyección en

52

tres dimensiones (longitud, ancho y altura). Se calcula una clasificación de la reacción diariamente por l x W x H. Se analizan las clasificaciones de reacción total por Mann Whitney Rank Sum. El nivel de significancia es indicada en p<0.05.

5 Los resultados son como sigue:

Serología: ELISA TITERS

Control: Grupo 5

Adyuvante estándar: Grupo 6

10 Aceite SP de la invención/adyuvante de hidróxido de aluminio: Grupo 7

	Grupo de vacuna	# de ternera	0 días post primera vacunación	14 días post tercera vacunación
15	5	283	640	1280
	5	291	640	640
	5	367	640	640
	5	368	640	640
	5	369	640	640
20			640	735
	6	389	640	640
	6	277	640	640
	6	292	2560	2560
	6	379	320	640
			735	868
	7	390	640	1280
	7	384	1280	2560
	7	294	320	1280
			573	1184

25

53

Resultados: Los animales del Grupo 7 muestran respuesta inmunogénica mejorada sobre aquellos del grupo de control y Grupo 6 en base a los niveles de títulos de ELISA catorce días post tercera vacunación.

5 **Clasificaciones de reacción las cuales evalúan las reacciones del sitio de inyección:**

10

	-1dpv2	0dpv2	1dpv2	2dpv2	3dpv2	4dpv2	5dpv2
CONTROL	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Convencional	0	0	68.4	58.0	31.9	30.8	19.0
Adyuvante de la invención	0	0	25.4	61.5	43.3	52.1	61.3

15

	-1dpv2	0dpv2	1dpv2	2dpv2
CONTROL	0	0	0.0	0.0
Convencional	9.8	10.1	6.6	1.5
Adyuvante de la invención	24.9	15.3	1.2	2.8

20

-1dpv2= evaluación del sitio de inyección en el día antes de la segunda vacunación

0 dpv2= evaluación del sitio de inyección en el día la segunda vacunación

25

1dpv2= evaluación del sitio de inyección un día post

segunda vacunación

2 dpv2= evaluación del sitio de inyección dos días
post segunda vacunación

3dpv2= evaluación del sitio de inyección tres días
5 post segunda vacunación

4dpv2= evaluación del sitio de inyección cuatro días
post segunda vacunación

5dpv2= evaluación del sitio de inyección cinco días
post segunda vacunación

10 6dpv2= evaluación del sitio de inyección seis días
post segunda vacunación

7dpv2= evaluación del sitio de inyección siete días
post segunda vacunación

10dpv2= evaluación del sitio de inyección diez días
15 post segunda vacunación

11dpv2= evaluación del sitio de inyección once días
post segunda vacunación

Los resultados indican proporciones similares de las
reacciones del sitio de reacción en la vacuna con adyuvante de
20 acuerdo con la presente invención, con respuestas inmunogénicas
significativamente superiores.

EJEMPLO 3

ESTUDIO DE CAMPO

Se utiliza la composición de vacuna del Ejemplo 1 en
25 un lote de alimentación comercial en un estudio de dos meses

55

para evaluar y comparar la eficacia de varias intervenciones para reducir el predominio de *E. coli* 0157 en ganado de lote de alimentación. La *E. coli* del Ejemplo 1 se administra dos veces durante el estudio en un intervalo de un mes. Treinta días después de la última vacunación mataderos garantizados por USDA-FSIS permite el ganado vacunado. La vacuna estimula al sistema inmune del huésped, específicamente para tanto las células T y células B para producir anticuerpo humoral y algunos factores CMI.

10 Se recolectan las muestras piel y heces fecales a partir de 25 reses por corral dentro de 48 horas de transporte a la instalación del matadero. Después de la recolección, se transportan las muestras al laboratorio para análisis. Los datos a partir de los análisis de *E coli* 0157 se reportan como

15 porcentajes de piel, heces fecales y piel o muestras de heces fecales que prueban ser positivos para el patógeno, divididos por muestras totales recolectadas por corral. Ya que tanto las muestras de piel y heces fecales llegan a ser del mismo animal, los investigadores analizan los datos de tal forma que si la

20 muestra de piel o de heces fecales es positiva, se considera al animal positivo. Las diferencias en muestras positivas en porcentaje entre los tratamientos son determinadas, usando la bondad de chi cuadrada de la prueba fija (SAS Inc., Cary, NC). Se encontró que la vacuna reduce el predominio del patógeno por

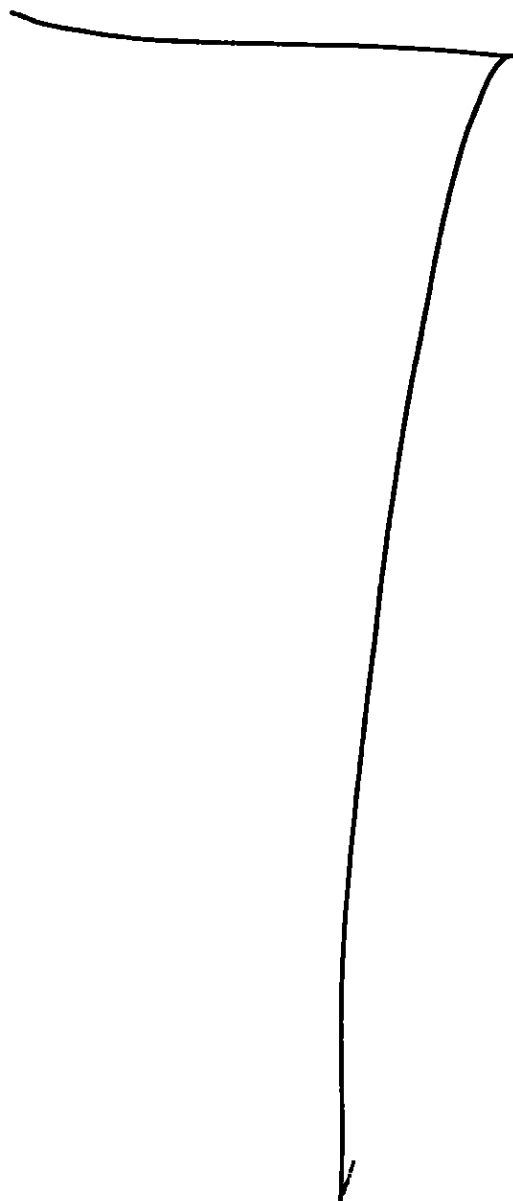
25 20.3% en las muestras de piel, y por 31.1% en muestras de heces

30

58

fecales. Cuando se combinan con otras estrategias de intervención, tal tratamiento con *Lactobacillus acidophilis* o un complemento de alimento medicado con neomicina, la vacuna proporciona reducción adicional en propagación de antígeno.

5



59

57

REIVINDICACIONES

1. Una composición de vacuna caracterizada porque comprende: un componente inmunogénicamente activo seleccionado
5 del grupo que consiste de subunidad de E. coli 0157-H7 inactivada o muerta o una subunidad o mezclas de los mismos, un adyuvante de aceite metabolizable; y opcionalmente un portador aceptable farmacéuticamente.

2. La composición de conformidad con la
10 reivindicación 1, caracterizada porque el componente inmunogénicamente activo es E. coli 0157-H7 inactivada completamente o una subunidad.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el componente
15 inmunogénicamente activo es E. coli 0157:H7 completamente inactivada.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el adyuvante comprende 0.1 a 50% vol/vol de la composición de vacuna.

20 5. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el adyuvante comprende un aceite metabolizable y gel de hidróxido de aluminio.

6. La composición de conformidad con la
25 reivindicación 5, caracterizada porque el adyuvante comprende

60

58

de 1 a 50% vol/vol de aceite metabolizable.

7. La composición de conformidad con la reivindicación 5 ó 6, caracterizada porque el aceite metabolizable es escualeno.

5 8. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizada porque el adyuvante además comprende uno o más agentes de humectación y/o agentes dispersantes.

10 9. La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque los agentes de humectación y/o de dispersión comprenden de 0.1 a 25% vol/vol del adyuvante.

15 10. La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque los agentes de humectación o dispersión son seleccionados del grupo que consiste de tensioactivos no iónicos.

20 11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque los tensioactivos no iónicos, son seleccionados del grupo que consiste de copolímeros de bloque de polioxietileno/polioxipropileno y ésteres de polioxietileno.

25 12. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el componente activo inmunológicamente está presente en cantidad suficiente para proporcionar por lo menos 1×10^9 células por dosis de unidad.

6+

13. Un método para reducir la propagación de *E. coli* 0157 en un animal caracterizado porque comprende tratamiento del animal con una composición de conformidad con la reivindicación 1.

5 14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque además comprende tratamiento del animal con *Lactobacillus acidophilis* o complemento de alimento medicado con neomicina.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 6590260 00000000
 Fecha (GUB): 2005-09-07 17:12:20
 Folios: 62
 Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION **[x]**

MODELO DE UTILIDAD []

- | | |
|---|--------|
| ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente | [X] 1 |
| ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [X] 1 |
| ◆ Descripción de la invención | [X] 36 |
| ◆ Dibujos de ser estos pertinentes | [] |
| ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas | [X] 2 |

COMPLETA ~~[X]~~

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Representación gráfica del esquema trazado | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha sept 07 de 2005

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

64
61

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

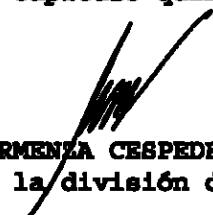
REFERENCIA	Radicación No.	5 90260
	Solicitud internacional	US2004/006941
	Fecha inicio fase nacional	12/10/2005
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	9992

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa1 28 OCT. 2005