

BT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-110770

54. TITULO "VACUNA POLIVALENTE BASADA EN MAGE-3 Y NY-ESO-1
PARA INMUNOTERAPIA DE CÁNCER"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 39/00

71. SOLICITANTE GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

DOMICILIO RIXENSART, BELGICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURT
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C. 31 OCT 2005

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-110710- -00000-0000
Fec: 2006-10-31 16:28:53 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 67

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-Brz-06

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA.**

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

Nacionalidad o Domicilio: Rixensart, Bélgica.

Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@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: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: BRUCK Claudine Elvire Marie; BRICHARD Vincent; PALMANTIER Remi M y MEADERS Melinda.

Dirección: GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406 y GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Bélgica

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/004956

Fecha: 02/05/05

Publicación Internacional No. WO 2005/105139 A3

Fecha: 10/11/05

⑥

Título (54)

"VACUNA POLIVALENTE BASADA EN MAGE-3 Y NY-ESO-1 PARA INMUNOTERAPIA DE CÁNCER"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 39/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

04/05/04

(31) Número de Solicitud

0409940.4

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 78.903

Fecha: 11/10/06

7

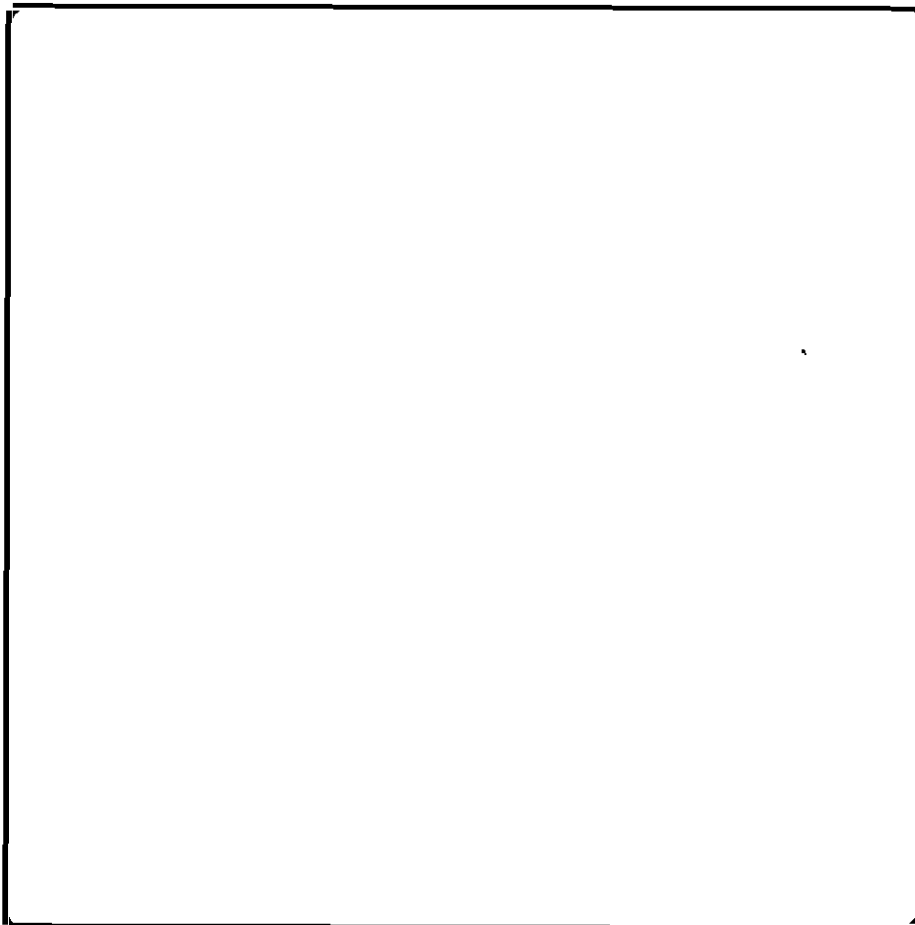
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documentos que acreditan la existencia y representación legal cuando los solicitantes sean personas jurídicas.
- ☒ Documentos 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, listado de secuencias)
- ☐ 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, y opinión escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-110710-00000-0000
Fec: 2006-10-31 16:28:53 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 07

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 78,903
FECHA : OCTUBRE 11 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

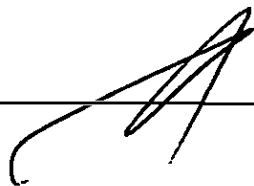
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55643015	11/10/2006	5,280,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

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

PODER

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

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

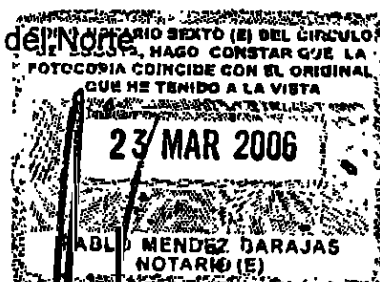
Notarización, documento escrito en español.

APOSTILLA

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

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
3. ha sido firmado James Kerr Milligan
4. actuando como Notario Público
5. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico



CERTIFICADO

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

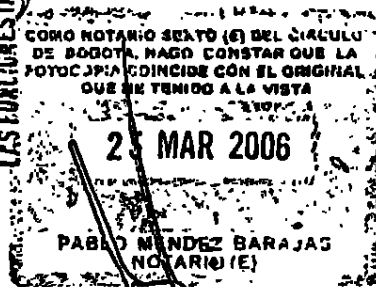
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

A

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

260567
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET 10 A 10 47

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Sello de la Oficina de Asuntos
Exteriores y del Commonwealth

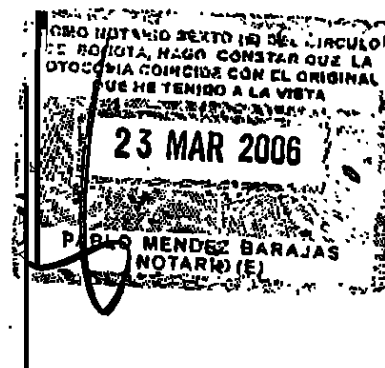
W. Glass
Por el Secretario de Estado

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

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

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



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

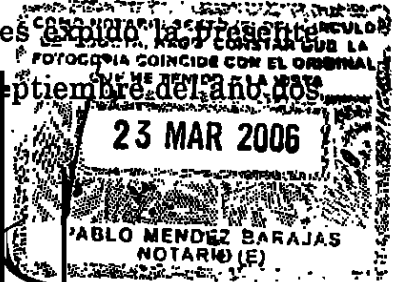
C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **MARCUS JONATHAN WILLIAM DALTON**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad denominada "**GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**" (anteriormente denominada "**Smithkline Beecham Biologicals s.a.**"), Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Bélgica, con domicilio social en Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica;

QUE el citado Señor Don **MARCUS JONATHAN WILLIAM DALTON** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 12 de junio de 2002, cuyo original he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE y obre los efectos conducentes expido la presente que firmo y sello en Londres, el día de hoy primero de septiembre del año dos mil cuatro.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



7

APOSTILLE

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

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document/Le présent acte public

2. has been signed by James Keef Milligan
a été signé par
3. acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. bears the seal/stamp of Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres 6. the/le 01 SEP 2004

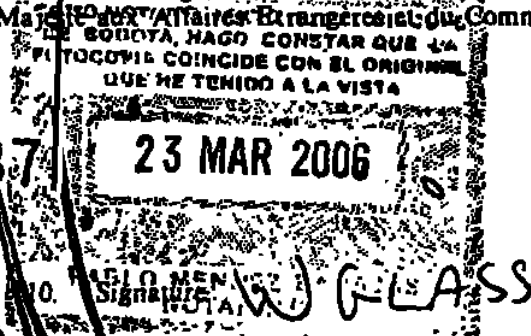
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs/
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté pour les Affaires Étrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G 749037

23 MAR 2006

9. Stamp:
timbre



For the Secretary of State/ Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

Los abajo firmados, **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

con domicilio en rue de l'Institut 89,
B-1330 Rixensart,
Bélgica

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., 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 párrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

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

Dado y firmado

The undersigned, **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

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

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

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

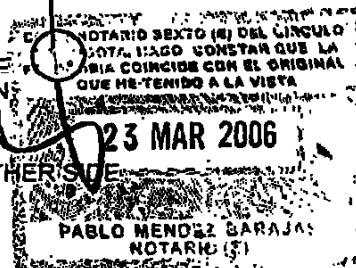
We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

Marcus Jonathan William DALTON
Marcus Jonathan William DALTON
Attorney and Authorised Official

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

31 AUG 2004



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

{ss

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es de **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Bélgica, domiciliada en la ciudad de Rixensart, Bélgica, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad. El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

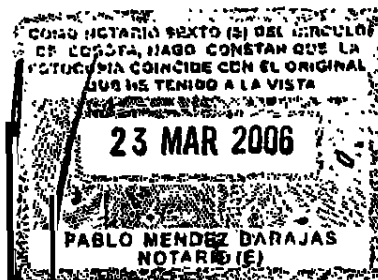
Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

{ss

On this day of , 200 , personally came to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the of **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Belgium, domiciled at the City of Rixensart, Belgium, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of , that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company. The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , under date of , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.



9

folios 11 y 12 → Tarjetas Temáticas

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06-110710		(51) Int Cl: A61K 39/00	
(22) Fecha de solicitud: 31-10-06		(71) Solicitante(s) GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0409940.4	04-05-04	GB
		(72) Inventor(es) BRUCK Claudine Elvire Marie; BRICHARD Vincent; PALMANTIER Remi M y MEADERS Melinda.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 04-12-06		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 10-11-05
	Fecha de presentación de la solicitud: 02-05-05		N° publicación: WO 2005/105139 A3
	No. de solicitud PCT/EP2005/004956		
(54) Título: VACUNA POLIVALENTE BASADA EN MAGE-3 Y NY-ESO-1 PARA INMUNOTERAPIA DE CÁNCER			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Una composición de vacuna comprendiendo (a) un componente de antígeno que comprende una combinación de un antígeno MAGE-3 modificado y un antígeno NY-ESO-1 o derivado de los mismos, y (b) un componente de adyuvante que comprende un adyuvante inmunoestimulador que comprende uno o más de: sal de alumbre; colesterol; emulsión de aceite en agua (emulsión A/A); baja dosis de emulsión de aceite en agua; un oligonucleótido inmunoestimulador, tocoferol; liposoma; una saponina; ISCOMS; y un lipopolisacárido.

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 VJR/VB60855	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/EP2005/004956	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02/05/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 04/05/2004
Solicitante GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.		

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 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 nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Recuadro No. 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 lea así:

VACUNA POLIVALENTE BASADA EN MAGE-3 Y NY-ESO-1 PARA INMUNOTERAPIA DE CÁNCER

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 seleccionado por esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como seleccionado por esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

b. ☒ ninguna de las figuras que serán publicadas con el resumen

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/004956

Casilla I Nucleótido y/o secuencia(s) aminoácida (Continuación del Item 1.b de la primera hoja)

1. 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.

2. ☒ 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.

3. Comentarios adicionales:

13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/004956

A. CLASIFICACION DE MATERIA
A61K39/00 A61K39/39

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)

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, EMBASE, Dato WPI, PAJ, Búsqueda de Secuencia

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	MASHINO K ET AL "Expresión de múltiples genes de antígeno cáncer-testis en carcinomas gastrointestinales y de seno" BRITISH JOURNAL OF CANCER. 1 SEPT. 2001, vol. 85, No. 5, 1 de Septiembre de 2001 (2001-09-01), páginas 713-720, XP002355500 ISSN: 0007-0920 todo el documento	1-7
A	WO 99/40188 A (SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A.; CABEZON SILVA, TERESA; COHEN, JOSE) 12 de Agosto de 1999 (1999-08-12) citado en la solicitud ejemplos I-V; secuencia 1	1-7

☒ en el recuadro c se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

23 de Noviembre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

08/12/2005

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Hermann, P

JK

14 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/004956

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	SUGITA YURIKA ET AL: "Expresión e inmunogenicidad de NY-ESO-1 en tumores de seno malignos y benignos" CANCER RESEARCH. 15 de Marzo de 2004, vol. 64, No. 6, 15 de Marzo de 2004 (2004-03-15), páginas 2199-2204, XP002355501 ISSN: 0008-5472 todo el documento	1-7
A	REYNOLDS SANDRA R ET AL: "Respuestas de células T CD8+ inducidas por vacuna a MAGE-3 correlacionan con el resultado clínico en pacientes con melanoma" CLINICAL CANCER RESEARCH: AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, FEB. 2003, vol. 9, No. 2, Febrero 2003 (2003-02), páginas 657-662, XP002355502 ISSN: 1078-0432 todo el documento	1-7
A	REYNOLDS S R ET AL: "Estimulación de respuestas de células T CD8+ a MAGE-3 y melan A/MART-1 mediante inmunización hacia una vacuna de melanona polivalente" INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, JOURNAL INTERNATIONAL DU CANCER. 17 DE SEPTIEMBRE DE 1997, vol. 72, No. 6, 17 de Septiembre de 1997 (1997-09-17) páginas 972-976, XP002355503 ISSN: 0020-7136 todo el documento	1-7
A	JÄGER E ET AL "Inducción de inmunidad NY-ESO-1 primaria: respuestas de anticuerpo y linfocito T CD8+ en pacientes vacunados con péptido con cánceres NY-ESO-1" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA. 24 de Octubre de 2000 vol. 97, No. 22, 24 de Octubre de 2000 (2000-10-24) páginas 12198-12203, XP002355504 ISSN: 0027-8424 todo el documento	1-7

15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/004956

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	YAMAGUCHI HIROSHI ET AL: "Identificación del epítipo CTL HLA-A24-restringido a partir de antígeno de cáncer-testis, NY-ESO-1, e inducción de una respuesta inmune antitumor específica" CLINICAL CANCER RESEARCH: AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, 1 FEB. 2004, vol. 10, No. 3, 1 de Febrero de 2004 (2004-02-01), páginas 890-896, XP002355505 ISSN: 1078-0432 todo el documento	1-7
A	CHEN Y T ET AL: "Un antígeno testicular expresado aberrantemente en cánceres humanos detectado por selección de anticuerpo autólogo" PROCEEDING OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 4 MAR. 1997, vol. 94, No. 5, 4 de Marzo de 1997 (1997-03-04), páginas 1914-1918, XP002355506 ISSN: 0027-8424 todo el documento	1-7
A	GAUGLER B ET AL: "El gen humano MAGE-3 codifica para un antígeno reconocidos sobre un melanoma por linfocitos T citolíticos autólogos" JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, TOKYO, JP, vol. 179, No. 3, 1 de Marzo de 1994 (1994-03-01), páginas 921-930, XP000576724 ISSN: 0022-1007 todo el documento	1-7

16

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/004956

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9940188	A	12-08-1999	AU	737337 B2	16-08-2001
			AU	2722099 A	23-08-1999
			BR	9907691 A	14-11-2000
			CA	2319309 A1	12-08-1999
			CN	1295616 A	16-05-2001
			EP	1053325 A2	22-11-2000
			HU	0102639 A2	28-11-2001
			JP	2002502604 T	29-01-2002
			NO	20003958 A	04-10-2000
			NZ	506086 A	31-01-2003
			PL	342852 A1	16-07-2001
			TR	200002284 T2	21-11-2000

PATENT COOPERATION TREATY

Si

17

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: GLAXOSMITHKLINE Corporate Intell. Property Attn. Riley, Victoria Jayne (CN925.1) 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS UNITED KINGDOM		GlaxoSmithKline Corporate IP Received BRENTFORD 08 DEC 2005		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION	
		ATTY: <i>ANT: 34</i> IPM: N/A / ON / UPDATED: <i>8/12/05</i> ATTY CHECKED: <i>8/12/05</i> Date of mailing: <i>May month/year</i>		(PCT Rule 44.1) 08/12/2005	
Applicant's or agent's file reference VJR/VB60855		FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below			
International application No. PCT/EP2005/004956		International filing date (day/month/year) 02/05/2005			
Applicant GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.					

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.
- Filing of amendments and statement under Article 19:**
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):
- When?** The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.
- Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70
- For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.
2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.
4. **Reminders**
- Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.
- The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.
- Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.
- In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.
- See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  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	Authorized officer Michela Digiusto
---	--

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

(See notes on accompanying sheet)

19

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference VJR/VB60855	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2005/004956	International filing date (day/month/year) 02/05/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/05/2004
Applicant GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.		

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 6 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:

MAGE-3 AND NY-ESO-1 BASED POLYVALENT VACCINE FOR CANCER IMMUNOTHERAPY

5. With regard to the abstract,

☒

the text is approved as submitted by the applicant.

☐

the text has been established, according to Rule 38.2(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 regard 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/EP2005/004956

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out 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 purpose of search
2. ☒ 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.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004956

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K39/00 A61K39/39		
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) 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, EMBASE, WPI Data, PAJ, Sequence Search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MASHINO K ET AL: "Expression of multiple cancer-testis antigen genes in gastrointestinal and breast carcinomas." BRITISH JOURNAL OF CANCER. 1 SEP 2001, vol. 85, no. 5, 1 September 2001 (2001-09-01), pages 713-720, XP002355500 ISSN: 0007-0920 the whole document	1-7
A	WO 99/40188 A (SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A; CABEZON SILVA, TERESA; COHEN, JOSE) 12 August 1999 (1999-08-12) cited in the application examples I-V; sequence 1 ----- -/-	1-7
☒ 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.		
"&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 November 2005		Date of mailing of the international search report 08/12/2005
Name and mailing address of the 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		Authorized officer Hermann, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004956

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SUGITA YURIKA ET AL: "NY-ESO-1 expression and immunogenicity in malignant and benign breast tumors." CANCER RESEARCH. 15 MAR 2004, vol. 64, no. 6, 15 March 2004 (2004-03-15), pages 2199-2204, XP002355501 ISSN: 0008-5472 the whole document	1-7
A	REYNOLDS SANDRA R ET AL: "Vaccine-induced CD8+ T-cell responses to MAGE-3 correlate with clinical outcome in patients with melanoma." CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. FEB 2003, vol. 9, no. 2, February 2003 (2003-02), pages 657-662, XP002355502 ISSN: 1078-0432 the whole document	1-7
A	REYNOLDS S R ET AL: "Stimulation of CD8+ T cell responses to MAGE-3 and Melan A/MART-1 by immunization to a polyvalent melanoma vaccine." INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER. JOURNAL INTERNATIONAL DU CANCER. 17 SEP 1997, vol. 72, no. 6, 17 September 1997 (1997-09-17), pages 972-976, XP002355503 ISSN: 0020-7136 the whole document	1-7
A	JÄGER E ET AL: "Induction of primary NY-ESO-1 immunity: CD8+ T lymphocyte and antibody responses in peptide-vaccinated patients with NY-ESO-1+ cancers." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA. 24 OCT 2000, vol. 97, no. 22, 24 October 2000 (2000-10-24), pages 12198-12203, XP002355504 ISSN: 0027-8424 the whole document	1-7
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004956

22

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YAMAGUCHI HIROSHI ET AL: "Identification of HLA-A24-restricted CTL epitope from cancer-testis antigen, NY-ESO-1, and induction of a specific antitumor immune response." CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. 1 FEB 2004, vol. 10, no. 3, 1 February 2004 (2004-02-01), pages 890-896, XP002355505 ISSN: 1078-0432 the whole document	1-7
A	CHEN Y T ET AL: "A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA. 4 MAR 1997, vol. 94, no. 5, 4 March 1997 (1997-03-04), pages 1914-1918, XP002355506 ISSN: 0027-8424 the whole document	1-7
A	GAUGLER B ET AL: "HUMAN GENE MAGE-3 CODES FOR AN ANTIGEN RECOGNIZED ON A MELANOMA BY AUTOLOGOUS CYTOLYTIC T LYMPHOCYTES" JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, TOKYO, JP, vol. 179, no. 3, 1 March 1994 (1994-03-01), pages 921-930, XP000576724 ISSN: 0022-1007 the whole document	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/004956

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9940188	A	12-08-1999	
		AU 737337 B2	16-08-2001
		AU 2722099 A	23-08-1999
		BR 9907691 A	14-11-2000
		CA 2319309 A1	12-08-1999
		CN 1295616 A	16-05-2001
		EP 1053325 A2	22-11-2000
		HU 0102639 A2	28-11-2001
		JP 2002502604 T	29-01-2002
		NO 20003958 A	04-10-2000
		NZ 506086 A	31-01-2003
		PL 342852 A1	16-07-2001
		TR 200002284 T2	21-11-2000

23

25

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

10 de Noviembre de 2005 (10.11.2005)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2005/105139 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 39/00, 39/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/004956

(22) Fecha de Registro Internacional: 2 de Mayo de 2005
(02.05.2005)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
0409940.4 4 de Mayo de 2004 (04.05.2004) GE

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

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): BRUCK, Claudine, Elvire, Marie [LU/US]; GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406 (US). BRICHARD, Vincent [BE/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE). PALMANTIER, Remi, M [FR/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE). MEADEFS, Melinda [US/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(74) Agente: RILEY, Victoria, Jayne; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la 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, KM, 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (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, IS, 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).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- relativo al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4.17(ii))
- relativo al derecho del solicitante para reivindicar prioridad de la solicitud (Regla 4.17(iii))
- de la calidad del inventor (Regla 4.17(iv))

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

(88) Fecha de la publicación del reporte de búsqueda internacional:

13 de Abril de 2006

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: "VACUNA POLIVALENTE BASADA EN MAGE-3 Y NY-ESO-1 PARA INMUNOTERAPIA DE CÁNCER"

(57) Resumen: La presente invención proporciona nuevas formulaciones de vacuna para el tratamiento de antígenos de cáncer. La vacuna comprende un antígeno MAGE-3 modificado, un antígeno NY-ESO-1, y un adyuvante que comprende una saponina y un oligonucleótido inmunoestimulador.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 November 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/105139 A3

(51) International Patent Classification: A61K 39/00, 39/39

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/004956

(22) International Filing Date: 2 May 2005 (02.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0409940.4 4 May 2004 (04.05.2004) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO-SMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. [BE/BE]; Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BRUCK, Claudine, Elvire, Marie [LU/US]; GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406 (US). BRICHARD, Vincent [BE/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE). PALMANTIER, Remi, M [FR/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE). MEADERS, Melinda [US/BE]; GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(74) Agent: RILEY, Victoria, Jayne; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
13 April 2006

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

(54) Title: MAGE-3 AND NY-ESO-1 BASED POLYVALENT VACCINE FOR CANCER IMMUNOTHERAPY

(57) Abstract: The present invention provides novel vaccine formulations for the treatment of cancer antigens. The vaccine comprises a modified MAGE-3 antigen, a NY-ESO-1 antigen, and an adjuvant comprising a saponin and an immunostimulatory oligonucleotide.

WO 2005/105139 A3

26

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/EP2005/004956	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02.05.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.05.2004	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K39/00, A61K39/39			
Solicitante GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.			

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:
- ☒ 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

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

Nombre y dirección de correo de ISA: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. No. +49-89 2399 0 Tx. 523656 epmu d Fax No. +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Hermann, P Teléfono No. +49 89 2399-7109
---	---

28

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:

28

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/004956

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

1. Declaración
- Novedad (N)

Sí: Reivindicaciones 1-7
No: Reivindicaciones -
- Nivel inventivo (IS)

Sí: Reivindicaciones -
No: Reivindicaciones 1-7
- Aplicabilidad industrial (IA)

Sí: Reivindicaciones 1-7
No: Reivindicaciones -

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

30

Re Item I

Bases del reporte

El listado de secuencias modificado presentado con la carta del 30 de septiembre de 2005 no formará parte de la solicitud internacional de conformidad con la Regla 13^{ter}.1(f) PCT.

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: Mashino K. *et al.*: "Expression of multiple cancer-testis antigen genes in gastrointestinal and breast carcinomas." - 2001 - *British Journal of Cancer*, 85: 713-720
- D2: WO-A-99/40188 (Smithkline Beecham Biologicals S.A.; Cabezon Silva, Teresa; Cohen, Jose) 12 de agosto de 1999
- D3: Yamaguchi H. *et al.*: "Identification of HLA-A24-restricted CTL epitope from cancer-testis antigen, NY-ESO-1, and induction of a specific antitumor immune response" - 2004 - *Clinical Cancer Research*, 10: 890-896

2. Ninguno de los documentos anteriores de la técnica a la mano revela la materia objeto de las reivindicaciones 1-7; por lo tanto, dichas reivindicaciones cumplen con los requerimientos del Artículo 33(2) PCT.

3. Sin embargo, no puede considerarse que la materia objeto de las reivindicaciones 1-7 comprende un paso inventivo contrario a los requerimientos del Artículo 33(3) PCT, por las siguientes razones:

MAGE-3 Y NY-ESO-1 son antígenos asociados a tumores bien conocidos y el documento D1 ya reporta la expresión de dicho antígeno sobre varios tumores y el potencial uso de dichos antígenos como candidatos para inmunoterapia específica contra el cáncer (ver D1 resumen, p. 713 columna izquierda 1er § - p. 714 columna izquierda 1er § - p. 718 columna izquierda 2do § - p. 720 columna izquierda 1er §). Además, la preparación de la composición de la vacuna para el tratamiento del cáncer es bien conocida en el estado de la técnica que comprende antígenos

30

asociados a tumores y ya reportados en D2 que revela el uso de MAGE-3 que contiene proteína de fusión para la preparación de la vacuna para uso en el tratamiento de MAGE-3 asociado a tumores (cf. D2 reivindicaciones 12-20) y el uso de NY-ESO-1 antigénico péptido para la fabricación de composiciones de vacuna contra el cáncer ya ha sido reportado (ver por ejemplo todo el contenido de D3).

Por lo tanto, en vista de la técnica anterior a la mano, la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-7 no soluciona ningún problema técnico desconocido o imprevisible. Además, la presente descripción no proporciona ningún resultado que lleve a un efecto técnico sorprendente o inesperado unido al uso de la vacuna polivalente contra el cáncer reivindicada y al uso de ambos antígenos en la misma formulación de la vacuna polivalente parece que representa una opción obvia que la persona versada seleccionaría sin el requerimiento de habilidades inventivas.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1-7 no cumplen con los requerimientos de los Artículos 33(1) y (3) PCT por falta de nivel inventivo.

4. A la reivindicación independiente 1 le falta claridad (Artículo 6 PCT) por la expresión "antígeno MAGE-3 modificado" en ausencia de indicaciones claras adicionales en cuanto a las modificaciones con las que la reivindicación se relaciona, dejando por lo tanto al lector en duda en cuanto al alcance pretendido de protección.

32

PATENT COOPERATION TREATY

31
31

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 below

International application No.
PCT/EP2005/004956

International filing date (day/month/year)
02.05.2005

Priority date (day/month/year)
04.05.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K39/00, A61K39/39

Applicant
GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

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 66.1bis(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: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Hermann, P

Telephone No. +49 89 2399-7109



33

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/004956

32

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:

34

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2005/004956

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-7
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1-7
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

The amended sequence listing filed with the letter of September 30th, 2005 shall not form part of the international application according to Rule 13^{ter}.1(f) 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: Mashino K. *et al.*: "Expression of multiple cancer-testis antigen genes in gastrointestinal and breast carcinomas." - 2001 - *British Journal of Cancer*, **85**: 713-720
- D2: WO-A-99/40188 (Smithkline Beecham Biologicals S.A; Cabezon Silva, Teresa; Cohen, Jose) 12 August 1999
- D3: Yamaguchi H. *et al.*: "Identification of HLA-A24-restricted CTL epitope from cancer-testis antigen, NY-ESO-1, and induction of a specific antitumor immune response." - 2004 - *Clinical Cancer Research*, **10**: 890-896

2. None of the prior-art documents at hand discloses the subject-matter of claims 1-7 said claims therefore meet the requirements of Article 33(2) PCT.

3. However the subject-matter of claims 1-7 cannot be considered to involve an inventive step contrary to the requirements of Article 33(3) PCT, the reasons being as follows:

MAGE-3 and NY-ESO-1 are well known tumour associated antigens and document D1 already reports the expression of said antigen on various tumours and the potential use of said antigens as candidates for cancer-specific immunotherapy (see D1 abstract, p. 713 left-hand column 1st § - p. 714 left-hand column 1st §, p. 718 left-hand column 2nd § - p. 720 left-hand column 1st §). Moreover the preparation of vaccine composition for the treatment of cancer comprising tumour-associated antigens is well known in the art and

35

already reported in D2 which discloses the use of MAGE-3 containing fusion protein for the preparation of vaccine for use in the treatment of MAGE-3 associated tumours (cf. D2 claims 12-20) and the use of NY-ESO-1 antigenic peptide for the fabrication of cancer vaccine compositions has also already been reported (see the entire content of D3 for example).

Thus, in view of the prior art at hand, the subject-matter of present claims 1-7 does not solve any unknown or unforeseeable technical problem. Furthermore, the present description does not provide any result leading to a surprising or unexpected technical effect linked to the use of the claimed polyvalent cancer vaccine and the use of both antigens in the same polyvalent vaccine formulation appears to represent an obvious option the skilled person would select without the requirement of inventive skills.

Hence claims 1-7 do not meet the requirements of Articles 33(1) and (3) PCT for lack of inventive step.

4. Independent claim 1 lacks clarity (Article 6 PCT) because of the expression "modified MAGE-3 antigen" in the absence of further clear indications as regards the modifications the claim relates to, leaving therefore the reader in doubt as regard the intended scope of protection.

VACUNA P LIVALENTE BASADA EN MAGE-3 Y NY-ESO-1 PARA
INMUNOTERAPIA DE CÁNCER

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención proporciona nuevas formulaciones de vacuna para el tratamiento de antígenos de cáncer. La vacuna comprende un antígeno MAGE-3 modificado, un antígeno NY-ESO-1, y un adyuvante que comprende una saponina y un oligonucleótido

10 inmuoestimulador.

VACUNA POLIVALENTE BASADA EN MAGE-3 Y NY-ES -1 PARA
INMUNOTERAPIA DE CÁNCER

La presente invención se refiere a una nueva formulación de
5 vacuna comprendiendo (a) un componente de antígeno que
comprende una combinación de un antígeno MAGE-3 modificado y un
antígeno NY-ESO-1, o derivados de los mismos, y (b) un adyuvante.

A pesar de las enormes inversiones de recursos humanos y
financieros, el cáncer permanece como una de las causas principales
10 de muerte.

La inmunoterapia de cáncer se ha descrito en la materia por un
número de años, incluyendo aquellos que comprenden la vacunación
activa de pacientes con antígenos asociados al tumor con el
propósito de producir una respuesta inmune en estos individuos que
15 reconoce y destruye las células de cáncer. Varios antígenos de
cáncer se han descrito para este propósito, incluyendo los antígenos
de familia MAGE y antígenos NY-ESO-1.

Permanece entonces, a pesar de la duración de tiempo en que
se han investigado estas terapias, una necesidad real de estrategias
20 mejoradas para mejorar la respuesta inmune contra el antígeno.
Tales estrategias incluyendo la combinación del antígeno tumoral
con poderosos adyuvantes de vacuna.

Los antígenos de cáncer/testículos (CT) son proteínas
inmunogénicas expresadas predominantemente en una variedad de
25 cánceres pero en tejidos normales excepto el tejido gametogénico

(testículos) (Kirkin, A et al., Cancer Investigation, 2002, 20(2), 222-236). MAGE-3 y NY-ESO-1 se conocen como los antígenos de prototipo CT. La familia de antígenos CT también incluye miembros de la familia NY-ESO-1, PRAME, GAGE, familia PAGE, BAGE, familia XAGE, LAGE, miembros de la familia SSX (entre los cuales SSX-1, -2 también se conocen como HOM-MEL-40, -4, -5), SCP-1 (también conocido como HOM-TES-14), SART-1 y SART-3, HOM-TES-85, esperma-proteína Sp17, CTp11, TSP50, CT9/BRDT, TRAG-3 (Gen 3 Asociado a la Resistencia de Taxol), OY-MS-4MAGE (véase Tabla 1 en Kirkin A. et al. Cancer Investigation, 2002, 20(2), 222-236).

Breve Descripción De La Invención

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones de vacuna que comprenden:

- 15 (a) un componente de antígeno que comprende una combinación de un antígeno MAGE-3 modificado y un antígeno NY-ESO-1 o derivado de los mismos, y
- (b) un adyuvante inmunoestimulador que comprende uno o más de: sal de alumbre; colesterol; emulsión de aceite en
20 agua (A/A); baja dosis de emulsión de aceite en agua; un oligonucleótido inmunoestimulador; tocoferol; una saponina; y un lipopolisacárido.

También se proporcionan métodos de tratamiento de individuos mediante la administración de las vacunas de la presente invención,
25 y en modalidades específicas las vacunas se utilizan en el

tratamiento de Melanoma, carcinoma de pulmón de célula no pequeña (CPCNP), o cáncer de vesícula.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de vacuna que comprende (a) un componente de
5 antígeno que comprende una proteína de fusión de MAGE-3 y una proteína vehículo de Proteína D truncada (MAGE-3 Proteína D 1/3), de SEQ ID NO:1 (según se describe tanto en la presente como según se describe en WO 99/40188), un antígeno de proteína NY-ESO-1, y
10 (b) una composición de adyuvante que comprende estructuras de liposoma que contienen colesterol y QS21, en combinación con un oligonucleótido inmunoestimulador que contiene al menos un oligonucleótido no metilado.

Las vacunas de la presente invención pueden mejorar el efecto antitumoral de las vacunas de cáncer en comparación con una
15 vacuna que contiene solamente uno de los antígenos expresados por una célula tumoral. Esta vacuna mejorada podría no necesariamente permitir la mayor cobertura del paciente (es decir, permitir que más cánceres se tengan como objetivo con una vacuna), pero también permitir una respuesta mejor respuesta inmune a generar contra el
20 tumor objetivo. Además, las vacunas de la presente invención pueden reducir el cambio de evasión tumoral o escape, aún si la expresión de uno de los antígenos se reduce después de la vacunación.

Descripción Detallada De La Invención

La invención se refiere a la combinación específica de los siguientes componentes:

- 5 (i) proteína MAGE modificada (MAGE-3 Proteína D 1/3), según se muestra en SEQ ID NO:1.
- 10 (ii) una "región inmunogénica" de producto de gen NY-ESO1, por ejemplo: la proteína NY-ESO1; una proteína, polipéptido o péptido que consiste de o que comprende la parte de terminal C de la proteína que contiene los epítopos Clase I y/o Clase II de NY-ESO1; recubriendo péptidos largos que comprenden esta región; y/o, péptidos CD8 específicos.
- 15 (iii) un adyuvante inmunoestimulado que comprende uno o más de: sal de alumbre; colesterol; emulsión de aceite en agua (emulsión A/A); baja dosis de emulsión de aceite en agua; un oligonucleótido inmunoestimulador, por ejemplo CpG; tocoferol; liposoma; una saponina, por ejemplo QS21; y un lipopolisacárido, por ejemplo MPL. Los ejemplos de adyuvantes adecuados para utilizarse en la
- 20 presente invención incluyen aquellos que comprenden o consisten de los siguientes componentes:
- 25 a. CpG; emulsión A/A/3D-MPL/QS21 (alta dosis);
b. CpG/baja dosis de emulsión A/A/3D-MPL/QS21;
c. CpG/Liposoma/QS21; y
d. CpG/3D-MPL/QS21/liposomas

41

e. ISCOMS que contiene QS21

f. ISCOMS que comprende QS21 y QS7.

En una modalidad, el adyuvante es: CpG/MPL/QS21/liposomas.

Los componentes (i) y (ii) pueden co-formularse con el
5 componente (iii) para administración concomitante, o puede cada uno
formularse por separado con el componente (iii) para la
administración concomitante o secuencial.

En una modalidad de la presente invención, el componente (i)
se formula con un componente de adyuvante (iii) el cual comprende
10 CpG/MPL/QS21/liposomas y el componente (ii) se formula con un
componente de adyuvante (iii) el cual comprende ISCOMS, por
ejemplo, ISCOMS que contiene QS21 o ISCOMS que comprende
QS21 y QS7. De esta manera, el componente (i) y (ii) se
proporcionan para la administración secuencial o concomitante.

15 Los componentes (i) y (ii) pueden expresarse como
componentes separados, o pueden expresarse como una proteína de
fusión. Una vacuna de ADN/vector viral también se contempla, en la
cual la vacuna comprende componentes (i) y (ii) codificadores de
ácido nucleico, y el componente (iii) es un adyuvante adecuado para
20 una vacuna de ADN.

Las composiciones de vacuna comprenden un antígeno de
derivado MAGE-3. En una modalidad de la presente invención, el
derivado es una proteína de fusión que comprende un antígeno
MAGE-3 unido a una pareja heteróloga. Las proteínas pueden
25 conjugarse químicamente, o pueden expresarse como proteínas de

43

fusión recombinantes permitiendo de esta manera a los niveles aumentados producirse en un sistema de expresión según se compara a la proteína no fusionada. De esta manera, la pareja de fusión puede ayudar en suministrar epítopos auxiliares T (pareja de fusión inmunológica), por ejemplo, epítopos auxiliares T reconocidos por humanos, o ayudar en la expresión de la proteína (reforzador de proteína) en producciones más altas que la proteína recombinante nativa. En una modalidad, la pareja de fusión será tanto una pareja de fusión inmunológica y pareja de refuerzo de expresión.

En una forma de la invención, la pareja de fusión inmunológica MAGE-3 se derivada de la proteína D, una proteína de superficie de la bacteria de gramo negativo, el derivado comprende aproximadamente la primera 1/3 de la proteína, en particular aproximadamente los primeros 100-110 aminoácidos de terminal N. En una modalidad, el derivado de proteína D se lipida. En una modalidad, los primeros 109 residuos de la pareja de fusión de Lipoproteína D se incluye en la terminal N para proporcionar el antígeno candidato de vacuna con epítopos de célula T exógena adicionales y aumentar el nivel de expresión en *E-coli* (actuando de esta manera también como un reforzador de expresión). El tallo lípido asegura la presentación óptima del antígeno a las células que presentan antígeno.

Otras parejas de fusión MAGE-3 incluyen la proteína no estructural de virus de influenza, NS1 (hemagglutinina). Típicamente,

los 81 aminoácidos de terminal N se utilizan, a pesar de que pueden utilizarse diferentes fragmentos que proporcionados incluyen los epítomos de reforzador T.

En otra modalidad, la pareja de fusión inmunológica MAGE-3
5 es la proteína conocida como LYTA. En una modalidad, la parte de terminal C de la molécula se utiliza. Lyta se deriva de *Streptococcus pneumoniae* que sintetizan una amidasa acetil-L-alanina, LYTA amidasa, (codificada por el gen *lytA* {Gene, 43 (1986) página 265-272} una autolisina que degrada específicamente ciertos enlaces en
10 el elemento principal peptidoglicano. El dominio de terminal C de la proteína LYTA es responsable de la afinidad a la colina o a algunos análogos de colina tales como DEAE. Esta propiedad se ha explicado para el desarrollo de plásmidos que expresan C-LYTA *E. coli* útiles para la expresión de proteínas de fusión. La purificación
15 de proteínas híbridas que contienen el fragmento C-LYTA en su terminal amino se ha descrito {Biotechnology; 10, (1992) página 795-798}. Según se utiliza en la presente, una modalidad de la invención utiliza la parte repetida de la molécula Lyta encontrada en el extremo de terminal C que comienza en el residuo 178. Una forma que puede
20 utilizarse incorpora los residuos 188-305.

En una modalidad de la presente invención, la composición MAGE-3 modificada comprende un antígeno según se describe en WO 99/40188, o fragmento inmunogénico tal como un péptido que ha retenido la capacidad de producir una respuesta inmune la cual
25 reconozca la proteína MAGE. Un antígeno específico para las

presentes vacunas es el polipéptido MAGE-3 que tiene la secuencia de aminoácido establecida en Gaugler B. *et al.*, J. Exp. Med., 1994, 179, 921 (MAGE-3), o en SEQ ID NO:1 (proteína D1/3-MAGE-3) (tanto en la presente como también en WO 99/40188). Dicha
5 composición inmunogénica puede prepararse de acuerdo al método descrito en WO 99/40188 o mediante cualquier técnica de rutina conocida por aquellos expertos en la materia.

NY-ESO-1 es un antígeno asociado al tumor descrito en WO 98/14465, los contenidos del cual se incorporan en totalidad en esta
10 descripción. NY-ESO-1 también se describe en Chen YT *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1997, 94: 1914-18; Scanlan *et al.*, 2004, *Cancer Immunity*, 4, 1. La proteína y secuencia de polinucleótido para NY-ESO-1 se proporciona en el Genbak No. de Acceso U87459, Versión U87459.1 (SEQ ID NOs. 2 y 3).

15 El adyuvante de vacuna que forma parte de la presente invención comprende un adyuvante inmunoestimulador que comprende uno o más de: sal de alumbre; colesterol; emulsión de aceite en agua (emulsión A/A); baja dosis de emulsión de aceite en agua; un oligonucleótido inmunoestimulador; tocoferol; liposoma; una
20 saponina; y un lipopolisacárido. En una modalidad, el adyuvante comprende un oligonucleótido inmunoestimulador, una saponina, y opcionalmente un derivado de Lipopolisacárido (LPS). Opcionalmente, la vacuna de la presente invención puede además comprender un vehículo.

25 Los oligonucleótidos inmunoestimuladores que contienen

45

dinucleótidos CpG no metilados ("CpG") y se conocen en la materia como por ser adyuvantes cuando se administran tanto por vías sistémicas como mucosales (WO 96/02555, EP 468520, Davis *et al.*, *J. Immunol.*, 1998, 160(2):870-876; McCluskie y Davis, *J. Immunol.*, 1998, 161(9):4463-6). CpG es una abreviatura para los motivos de dinucleótido citosina-guanosina presentes en ADN. Históricamente, se observó que la fracción de ADN de BCG podría ejercer un efecto anti-tumoral. En estudios adicionales, los oligonucleótidos sintéticos derivados de la secuencia de gen BCG se mostró que fueron capaces de inducir efectos inmunoestimuladores (tanto *in Vitro* como *in vivo*). Los autores de estos estudios concluyeron que ciertas secuencias palindrómicas, incluyendo un motivo CG central, llevó esta actividad. El papel central del motivo CG en la inmunoestimulación se produjo después en una publicación por Krieg, *Nature* 374, p546 1995. El análisis detallado ha mostrado que el motivo CG tiene que ser un cierto contexto de secuencia, y que tales secuencias son comunes en ADN bacteriano pero son raras en ADN de vertebrado. La secuencia inmunoestimuladora frecuentemente es: Purina, Purina, C, G, pirimidina, pirimidina; en donde el motivo CG de dinucleótido no se metila, pero otras secuencias de CpG no metiladas se conocen por ser inmunoestimuladoras y pueden utilizarse en la presente invención.

En ciertas combinaciones de los seis nucleótidos se presenta una secuencia palindrómica. Varios de estos motivos, ya sea como repeticiones de un motivo o una combinación de diferentes motivos,

47

46

pueden presentarse en el mismo oligonucleótido. La presencia de uno o más de estos oligonucleótidos que contienen la secuencia inmunoestimuladora puede activar varios subgrupos inmunes, incluyendo las células asesinas naturales (que producen la interferona γ y tienen actividad citolítica) y macrófagos (Wooldrige *et al.* Vol 89 (no. 8), 1977). CpG cuando se formula en las vacunas, generalmente se administra en solución libre junto con antígeno libre (WO 96/0255; McCluskie y Davis, *supra*) o covalentemente conjugado a un antígeno (No. de Publicación de PCT WO 98/16247), o formulado con un vehículo tal como hidróxido de aluminio ((antígeno de superficie de hepatitis) Davis *et al. supra*; Brazolot-Millan *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, 1998, 95(26), 15553-8).

En un aspecto de la presente invención, los oligonucleótidos para utilizarse en las vacunas de la presente invención pueden contener al menos motivos CpG no metilados separados por al menos tres, o al menos seis o más nucleótidos. Los oligonucleótidos de la presente invención típicamente son deoxinucleótidos. En una modalidad, el internucleótido en el oligonucleótido es fosforoditioato. En otra modalidad, el internucleótido es un enlace de fosforotioato. Sin embargo, el fosfodiéster y otros enlaces de internucleótido se encuentran dentro del alcance de la invención incluyendo oligonucleótidos con enlaces de internucleótido mezclados. Los métodos para producir los oligonucleótidos de fosforotioato o fosforoditioato se describen en US 5,666,153, US 5,278,302 y WO 95/26204.

48

47

Los ejemplos de oligonucleótidos que pueden utilizarse tienen las siguientes secuencias. Las secuencias pueden contener enlaces de internucleótido modificado por fosforotioato.

OLIGO1 (SEQ ID NO:4): TCC ATG ACG TTC CTG ACG TT
5 (CpG1826)

OLIGO2 (SEQ ID NO:5): TCT CCC AGC GTG CGC CAT
(CpG1758)

OLIGO3 (SEQ ID NO:6): ACC GAT GAC GTC GCC GGT GAC GGC
ACC ACG

10 OLIGO 4 (SEQ ID NO:7): TCG TCG TTT TGT CGT TTT GTC GTT
(CpG2006)

OLIGO 5 (SEQ ID NO:8): TCC ATG ACG TTC CTG ATG CT
(CpG1668)

Los oligonucleótidos CpG alternativos pueden comprender las
15 secuencias anteriores en donde tienen supresiones o adiciones no
consecuenciales a los mismos.

Los oligonucleótidos CpG utilizados en la presente invención
pueden sintetizarse mediante cualquier método conocido en la
materia (por ejemplo, EP 468520). Convenientemente, tales
20 oligonucleótidos pueden sintetizarse utilizando un sintetizador
automático. Típicamente se encuentran entre 10-50 bases en
longitud.

Los oligonucleótidos utilizados en la presente invención
típicamente son deoxinucleótidos. En una modalidad, el enlace de
25 internucleótido en el oligonucleótido es fosforoditioato, o más por

49

48

ejemplo, enlace de fosforotioato, a pesar de que los fosfodiésteres se encuentran dentro del alcance de la presente invención. El oligonucleótido que comprende diferentes enlaces de internucleótido se contemplan, por ejemplo, fosforodiésteres de fosforotioato 5 mezclados. Otros enlaces de internucleótido que estabilizan el oligonucleótido, pueden presentarse.

Las saponinas que pueden utilizarse en las combinaciones de vacuna de la presente invención incluyen aquellas derivadas de la corteza de Quillaja Saponaria Molina denominada Quil A, y 10 fracciones de la misma, descrita en US 5,057,540 y "Saponins as vaccine adjuvants", Kensil, C.R., Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 1996, 12 (1-2):1-55, y EP 0 362 279 B1. Los ejemplos de fracciones adecuadas de Quil A son QS21, QS7, y QS17. Las saponinas hemolíticas QS21 y QS17 (fracciones purificadas por HPLC de Quil 15 A) se han descrito como adyuvantes sistémicos potentes, y el método de su producción se describe en Pat. de EE.UU. No. 5,057,540 y EP 0 362 279 B1. También se describe en estas referencias el uso de QS7 (una fracción no hemolítica de Quil-A) que actúa como un adyuvante potente para las vacunas sistémicas. El 20 uso de QS21 se describe además en Kensil *et al.* (1991, J. Immunology vol 146, 431-437). Las combinaciones de QS21 y polisorbato o ciclodextrina también se conocen (WO 99/10008).

Las estructuras particuladas, denominadas Complejos Estimuladores Inmunes (ISCOMS), que comprenden fracciones de 25 Quil A son hemolíticas y se han utilizado en la fabricación de

50

vacunas (Morein, B., EP 0 109 942 B1). Se ha reportado que estas estructuras tienen actividad adyuvante (EP 0 109 942 B1; WO 96/11711). Las combinaciones de QS21 y polisorbato o ciclodextrina también se conocen (WO 99/10008). Los sistemas de adyuvante
5 particulados que comprenden fracciones de QuilA, tal como QS21 y QS7 se describen en WO 96/33739 y WO 96/11711.

En una modalidad de la presente invención, el componente de adyuvante comprende un ISCOM que contiene QS21. En una modalidad adicional, el componente de adyuvante comprende
10 ISCOMS que comprenden QS21 y QS7.

Las combinaciones de adyuvante de la presente invención pueden además comprender un vehículo, el vehículo puede mezclarse simplemente con los adyuvantes o alternativamente los adyuvantes pueden asociarse con una entidad de vehículo en
15 particular para mejorar la adyuvanticidad de la combinación. Los vehículos ejemplares incluyen sales minerales (por ejemplo, sin restringirse a, sales de calcio o aluminio), liposomas, ISCOMs, emulsiones (aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua), polímeros (tales como, pero sin restringirse a, poliláctico,
20 poliglicólico, polifosfazina, poliaminoácido, alginato, quitosan) o micropartículas. Las vacunas de la presente invención además comprenden un antígeno que puede asociarse con el complejo de vehículo CpG, o puede no asociarse con el complejo de vehículo CpG. En este caso, el antígeno puede encontrarse libre de
25 suspensión o asociarse con un vehículo separado.

Las saponinas que forman parte de la presente invención pueden separarse en la forma de micelas, o pueden encontrarse en la forma de grandes estructuras ordenadas tales como ISCOMs (EP 0 109 942 B1) o liposomas cuando se formulan con colesterol y lípido ("DQ" descritos en WO 96/33739), o en la forma de una emulsión de aceite en agua (WO 95/17210). Las saponinas pueden asociarse con una sal metálica, tal como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio (WO 98/15287). Alternativamente, la saponina puede asociarse con un vehículo particulado tal como quitosan. La saponina puede también encontrarse en un estado seco tal como un polvo. Las formulaciones finales en la forma a medida que se administran a la superficie mucosal de la vacuna pueden ser hemolíticas en naturaleza. La saponina puede o no puede asociarse físicamente con el antígeno ya sea a través del enlace directo o por co-interacción con la misma molécula de vehículo particulado (GB9822712.7; WO 98/16247).

La CpG y saponina que pueden utilizarse en los adyuvantes o las vacunas de la presente invención pueden por sí mismas separarse o asociarse. Por ejemplo, la CpG y saponina pueden encontrarse en suspensión libre o pueden asociarse por medio de un vehículo, por ejemplo, un vehículo particulado tal como hidróxido de aluminio o por un liposoma catiónico o ISCOM.

Un ejemplo de una combinación de adyuvante de acuerdo a la presente invención se compone de uno o más oligonucleótidos CpG que contienen al menos 3, o al menos 6 nucleótidos entre dos

51

motivos CG adyacentes, junto con QS21 y un vehículo particulado seleccionado del grupo que comprende una emulsión de aceite en agua o DQ. El lipopolisacárido puede ser un derivado lípido di o monofosforilo. El lipopolisacárido puede ser 3-de-O-acilado, en particular Lípido A monofosforilo 3-de-O-acilado. En una modalidad, la combinación adyuvante comprende CpG 2006 (SEQ ID NO:4), o CpG 1758 (SEQ ID NO:2) o CpG 1826 (SEQ ID NO:1) mezclado con QS21, y un vehículo particulado seleccionado del grupo que comprende una emulsión de aceite en agua o DQ. De acuerdo con lo anterior, las vacunas de la invención pueden, por ejemplo, comprender tales combinaciones de adyuvante y un antígeno. La vacuna de la presente invención puede utilizarse para generar respuestas inmunes sistémicas después de la administración a un individuo a través de la vía sistémica.

Las composiciones adyuvantes ejemplares que pueden formar parte de vacunas de la presente invención se describen en WO 00/62800.

Las combinaciones de adyuvante de la presente invención pueden comprender una emulsión basada en aceite. Los adyuvantes de emulsión de aceite se han conocido por varios años, incluyendo trabajar en adyuvantes de emulsión de aceite mineral incompletos y completos de Freund's. Ya que desde ese tiempo se ha realizado mucho trabajo para designar alternativas bien toleradas y estables a estas formulaciones adyuvantes potentes, pero reactogénicos.

25

53

52

Se han descrito varios sistemas de emulsión de multifase o única. Los adyuvantes de emulsión de aceite en agua *per se* se han sugerido que son útiles como composiciones adyuvantes (EP O 399 843B), también las combinaciones de emulsiones de aceite en agua y otros agentes activos se han descrito como adyuvantes para vacunas (WO 95/17210; WO 98/56414; WO 99/12565; W 99/11241). Otros adyuvantes de emulsión de aceite se han descrito, tal como emulsiones de agua en aceite (US, 5,422,109; EP 0 480 982 B2) y emulsiones de agua en aceite en agua (US 5,424,067; WP 0 480 981 B).

Los adyuvantes de emulsión de aceite para utilizarse en la presente invención pueden ser naturales o sintéticos, y pueden ser minerales u orgánicos. Los ejemplos de aceites minerales y orgánicos serán fácilmente aparentes para aquellos expertos en la materia.

A fin de que cualquier composición de aceite en agua sea adecuada para la administración humana, la fase aceitosa del sistema de emulsión puede comprender un aceite metabolizable. El significado del término aceite metabolizable se conoce bien en la materia. Metabolizable puede definirse como "que es capaz de transformarse por el metabolismo" (Dorland's Illustrated Medical Dictionary, W.B. Sanders Company, 25ª edición (1974)). El aceite puede ser cualquier aceite vegetal, aceite de pescado, aceite animal o aceite sintético, que no es tóxico para el recipiente y es capaz de transformarse por metabolismo. Nueces (tales como aceite de

54

53

cacahuete), semillas, y granos son fuentes comunes de aceites vegetales. Los aceites sintéticos también se conocen como parte de esta invención y pueden incluir aceites comercialmente disponibles tales como NEOBEE® y otros. Escaleno (2,6,10,15,19,23-Hexametil-
5 2,6,10,14,18,22-tetracosahexano) es un aceite no saturado que se encuentra en grandes cantidades en aceite de hígado de tiburón, y en cantidades inferiores en aceite de oliva, aceite de germen de trigo, aceite de fibra de arroz, y levadura, y es un aceite adecuado para utilizarse en esta invención. Escaleno es un aceite metalizable
10 virtud del hecho de que es un producto intermedio en la biosíntesis de colesterol (Merck index, 10a edición, entrada no. 8619).

Los ejemplos de emulsiones de aceite para utilizarse en la presente invención son emulsiones de aceite en agua, y en particular escaleno en emulsiones de agua.

15 Además, los adyuvantes de emulsión de aceite de la presente invención pueden comprender un antioxidante, que pueden ser aceite α -tocoferol (vitamina E, EP 0 382 271 B1).

WO 95/17210 y WO 99/11241 describen los adyuvantes de emulsión basados en escaleno, α -tocoferol, y TWEEN 80,
20 opcionalmente formulados con los inmunoestimulantes QS21 y/o ED-MPL. WO 99/12565 describe una mejora para estas emulsiones de escaleno con la adición de un esteroide en la fase aceitosa. Adicionalmente, un triglicérido, tal como tricaprilina (C27H50O6), puede agregarse a la fase aceitosa a fin de estabilizar la emulsión
25 (WO 98/56414).

55

54

El tamaño de las gotículas de aceite encontradas dentro del aceite estable en emulsión de agua pueden ser menores a 1 micra, puede encontrarse en el rango de sustancialmente 30-600 nm, por ejemplo, sustancialmente aproximadamente 30-500 nm en diámetro, y por ejemplo sustancialmente 150-500 nm en diámetro, y en particular aproximadamente 150 nm en diámetro según se mide por espectroscopia de correlación de fotón. En este aspecto, 80% de las gotículas de aceite por número deberá encontrarse dentro de estos rangos ejemplificados, o por ejemplo más de 90% o más de 95% de las gotículas de aceite por número deberá encontrarse en el rango de los rangos de tamaño definido. Las cantidades de los componentes presentes en las emulsiones de aceite de la presente invención se encuentran convencionalmente en el rango de desde 2 a 10% de aceite, tal como escaleno; y cuando se presentan, de 2 a 10% de alfa tocoferol; y de 0.3 a 3% de agente tensoactivo, tal como monooleato de sorbitan polioxietileno. La proporción de aceite:alfa tocoferol puede ser igual o menor a 1 a medida que este proporciona una emulsión más estable. Span 85 puede también presentarse a un nivel de aproximadamente 1%. En algunos casos puede ser ventajoso que las vacunas de la presente invención contendrán además un estabilizador.

El método para producir emulsiones de aceite en agua se conoce bien por el experto en la materia. Comúnmente, el método comprende el mezclado de la fase aceitosa con un agente tensoactivo tal como una solución PBS/TWEEN80TM, seguida por

JG

homogenización utilizando un homogenizador, podría ser claro para un experto en la materia que un método que comprende pasar la mezcla dos veces a través de un agujero de jeringa podría ser adecuado para homogenizar los pequeños volúmenes de líquido.

5 Igualmente, el proceso de emulsificación en el microfluidizador (máquina de microfluidos M110S, máximo de 50 pasos, por un período de 2 minutos a presión máxima de entrada de 6 barías (presión de salida de aproximadamente 850 barías)) podría adaptarse por el experto en la materia para producir volúmenes de
10 emulsión más grandes o más pequeños. Esta adaptación podría lograrse por experimentación rutinaria comprendiendo la medición de la emulsión resultante hasta que una preparación se logró con gotículas de aceite del diámetro requerido.

Las vacunas de la presente invención pueden administrarse a
15 través de la vía sistémica o parenteral tal como administración intramuscular, intradérmica, transdérmica, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa.

Las preparaciones de vacuna sistémica de la presente invención pueden utilizarse para proteger o tratar un mamífero
20 susceptible a, o que padece de cáncer, por medio de la administración de dicha vacuna mediante administración intramuscular, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intravenosa, o subcutánea. Las vacunas de la presente invención pueden utilizarse para tratar a los individuos que padecen de
25 carcinoma de pulmón de célula no pequeña (CPCNP), Melanoma, o

cáncer de Vesícula.

De acuerdo con lo anterior, se proporciona un método para inducir una respuesta inmune contra MAGE-3 y NY-ESO-1 en un individuo, comprendiendo la administración de una vacuna de
5 acuerdo a la presente invención al individuo.

La cantidad de saponina para utilizarse en los adyuvantes de la presente invención puede encontrarse en la región de 1-1000 μ g por dosis, por ejemplo 1-500 μ g por dosis, o por ejemplo 1-250 μ g por dosis, o por ejemplo entre 1 a 100 μ g por dosis. La proporción de
10 CpG:saponina (p/p), por lo tanto, se encontrará en el rango de 1:10 a 1:1 o 1:1 a 10:1. En una modalidad, la proporción es 1:1, 4:1 o 10:1.

La cantidad de CpG u oligonucleótidos inmunoestimuladores en los adyuvantes o vacunas de la presente invención generalmente es pequeña, pero dependiendo de la vacuna, la formulación puede
15 encontrarse en la región de 1-1000 μ g por dosis, por ejemplo 1-500 μ g por dosis, o por ejemplo entre 1 a 1000 μ g por dosis.

La preparación de vacuna generalmente se describe en New Trens and Developments in Vaccines, editado por Voller *et al.*, University Park Press, Baltimore, Maryland, E.U.A 1978.

20 Por lo tanto, la invención proporciona un método para prevenir a un individuo de contraer una enfermedad seleccionada del grupo que comprende cánceres de CPCNP, melanoma y vesícula; comprendiendo la administración de una composición según se describe sustancialmente en la presente a través de la vía sistémica
25 de dicho individuo.

57

Los ejemplos excipiente farmacéuticamente aceptables adecuados para utilizarse en las combinaciones de la presente invención incluyen agua, salina regulada por fosfato, soluciones reguladoras isotónicas.

- 5 Opcionalmente, el componente de adyuvante de vacuna puede además comprender un derivado de LPS, tal como 3D-MPL. Los ejemplos de tales adyuvantes incluyen: combinaciones de CpG, 3D-MPL y QS21 (EP 0 671 948 B1), emulsiones de aceite en agua comprendiendo CpG, 3D-MPL y QS21 (WO 95/17210, WO 98/56414),
10 o 3D-MPL formulado con otros vehículos (EP 0 689 454 B1) en combinación con los oligonucleótidos CpG según se describe en la presente.

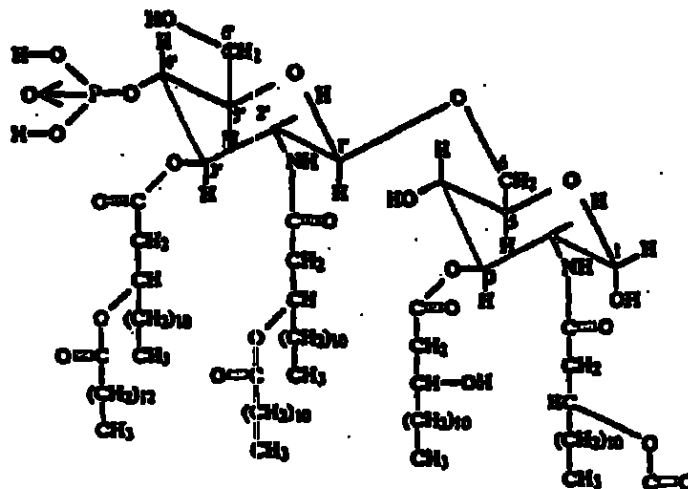
- Las combinaciones de adyuvante de la presente invención pueden incluir al menos un adyuvante derivado de lipopolisacárido
15 enterobacteriano.

- Ya se ha conocido que el lipopolisacárido enterobacteriano (LPS) es un estimulador potente del sistema inmune, a pesar de que su uso en adyuvantes se ha abreviado por sus efectos tóxicos. Un derivado no tóxico de LPS, lípido A monofosforilo (MPL), producido
20 por la remoción del grupo de carbohidrato de núcleo y el fosfato de la glucosamina de extremo reductor, se ha descrito por Ribi *et al.* (1986, *Immunology and Immunopharmacology of bacterial endotoxins*, Plenum Publ. Corp., NY, p407-419) y tiene la siguiente estructura:

59

58

5



Una versión detoxificada adicional de MPL se da como
 10 resultado de la remoción de la cadena de acilo de la posición 3 del
 elemento principal de disacárido, y se llama lípido A monofosfrilo 3-
 O-Deacilatado (3D-MPL). Puede purificarse y prepararse por los
 métodos enseñados en GB 2122204B, cuya referencia también
 describe la preparación de lípido A difosforilo, y variantes 3-O-
 15 deacilatadas del mismo. Un ejemplo de una forma de 3D-MPL se
 encuentra en la forma de una emulsión que tiene un pequeño tamaño
 de partícula menor a 0.2 μm en diámetro, y su método de elaboración
 se describe en WO 94/21292. Las formulaciones acuosas que
 comprenden lípido A monofosforilo y un agente tensoactivo se han
 20 descrito en WO 98/43670A2.

Los adyuvantes derivados de lipopolisacárido bacteriano
 pueden formularse en las combinaciones de adyuvante de la
 presente invención pueden purificarse y procesarse de las fuentes
 bacterianas, o alternativamente pueden ser sintéticos. Por ejemplo,
 25 el lípido A monofosforilo purificado se describe en Ribí *et al.* 1986

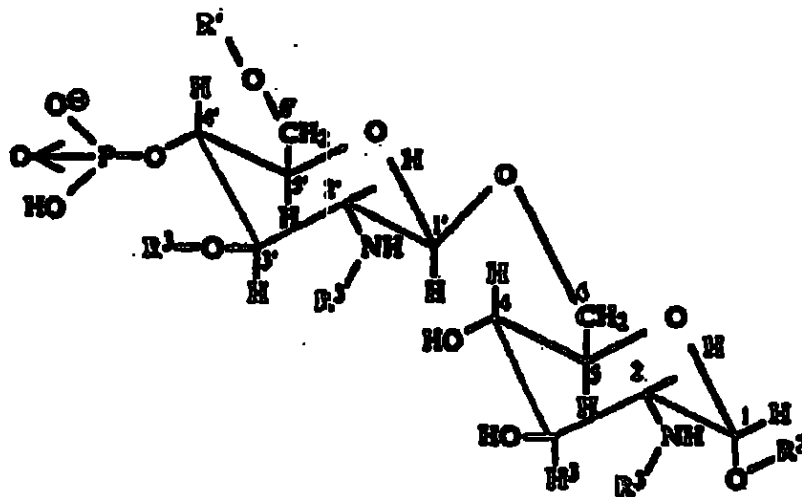
66

59

(*supra*), y lípido A de monofosforilo o difosforilo 3-O-Deacilata
 derivado de *Salmonella sp.* se describe en GB 2220211 y US
 4912094. Otros lipopolisacáridos sintéticos y purificados se han
 descrito (WO 98/01139; US 6,005,099 y EP 0 729 473 B1; Hilgers *et*
 5 *al.*, 1986, *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 79(4):392-6; Hilgers *et al.*,
 1987, *Immunology*, 60(1):141-6; y EP 0 549 074 B1). Los adyuvantes
 de lipopolisacárido bacteriano pueden ser 3D-MPL y los disacáridos
 de $\beta(1-6)$ glucosalina descritos en US 6,005,099 y EP 0 729 473 B1.

De acuerdo con lo anterior, los derivados de LPS que pueden
 10 utilizarse en la presente invención son aquellos inmunoestimuladores
 que son similares en estructura a aquella de LPS o MPL o 3D-MPL.
 En otro aspecto de la presente invención los derivados de LPS
 pueden ser un monosacárido acilado, que es una sub-parte a la
 estructura anterior de MPL.

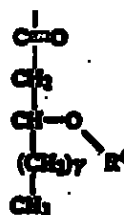
15 Un ejemplo de un adyuvante de disacárido es un lípido A
 sintético o purificado de la siguiente fórmula:



61

en donde R2 puede ser H o PO3H2; R3 puede ser una cadena de acilo o residuo 3-aciloxiacilo o β -hidroximiristoilo que tiene la fórmula:

5



10 y en donde X y Y tienen un valor de desde 0 hasta aproximadamente 20.

Una formulación de vacuna ejemplar comprende una composición de adyuvante de 0.5 ml que comprende una emulsión de aceite en agua comprendiendo y fase aceitosa: aproximadamente 12
15 mg de alfa tocoferol, aproximadamente 11 mg de escaleno, y aproximadamente 5 mg de tween 80; y en la fase acuosa: 50 μ g de 3D-MPL y 50 μ g de QS21 y 500 μ g de CpG. Otra formulación de vacuna ejemplar comprende una emulsión de aceite en agua que comprende y fase aceitosa: aproximadamente 2 mg de alfa tocoferol,
20 aproximadamente 2 mg de escaleno, y aproximadamente 1 mg de tween 80; y en la fase acosa: 50 μ g de 3D-MPL y 50 μ g de QS21.

En otra modalidad se proporciona una composición de vacuna que comprende proteína MAGE modificada, según se describe en WO9940188; una "región inmunogénica" de producto de gen NY-
25 ESO1, por ejemplo: la proteína NY-ESO1; una proteína, polipéptido o

péptido que consiste de o que comprende la parte de terminal C de la proteína que contiene los epítomos de Clase I y/o Clase II de NY-ESO1; recubriendo los péptidos largos que comprenden esta región; y/o, péptidos de CD8 específicos; un adyuvante inmunoestimulador

5 que comprende uno o más de una sal de alumbre, una emulsión de aceite en agua (emulsión A/A).

REIVINDICACIONES

1. Una composición de vacuna comprendiendo (a) un componente de antígeno que comprende una combinación de un antígeno MAGE-3 modificado y un antígeno NY-ESO-1 o derivado de los mismos, y (b) un componente de adyuvante que comprende un adyuvante inmunoestimulador que comprende uno o más de: sal de alumbre; colesterol; emulsión de aceite en agua (emulsión A/A); baja dosis de emulsión de aceite en agua; un oligonucleótido inmunoestimulador, tocoferol; liposoma; una saponina; ISCOMS; y un lipopolisacárido.

2. Una vacuna según se reivindica en la reivindicación 1, en donde el componente de adyuvante comprende una combinación de un oligonucleótido inmunoestimulador y una saponina.

3. Una vacuna según se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde el antígeno MAGE-3 modificado tiene una secuencia de polipéptido según se describe en SEQ ID NO 1.

4. Una vacuna según se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en donde el antígeno NY-ESO-1 tiene una secuencia de polipéptido según se describe en SEQ ID NO 2.

5. Una vacuna según se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en donde la saponina es QS21 formulada en un colesterol que contiene liposoma.

6. Una vacuna según se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en donde el oligonucleótido inmunoestimulador es CpG.

7. Una vacuna según se reivindica en cualquier reivindicación precedente comprendiendo además lípido A de monofosforilo 3-de-o-acilado.

SEQ ID NO 1: Secuencia de polipéptido 3/proteína D1/MAGE3

Met Asp Pro Lys Thr Leu Ala Leu Ser Leu Leu Ala Ala Gly Val Leu
 1 5 10 15
 Ala Gly Cys Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys
 20 25 30
 Ser Asp Lys Ile Ile Ile Ala His Arg Gly Ala Ser Gly Tyr Leu Pro
 35 40 45
 Glu His Thr Leu Glu Ser Lys Ala Leu Ala Phe Ala Gln Gln Ala Asp
 50 55 60
 Tyr Leu Glu Gln Asp Leu Ala Met Thr Lys Asp Gly Arg Leu Val Val
 65 70 75 80
 Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
 85 90 95
 Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
 100 105 110
 Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Met
 115 120 125
 Asp Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Gly Leu Glu
 130 135 140
 Ala Arg Gly Glu Ala Leu Gly Leu Val Gly Ala Gln Ala Pro Ala Thr
 145 150 155 160
 Glu Glu Gln Glu Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Val Glu Val Thr
 165 170 175
 Leu Gly Glu Val Pro Ala Ala Glu Ser Pro Asp Pro Pro Gln Ser Pro
 180 185 190
 Gln Gly Ala Ser Ser Leu Pro Thr Thr Met Asn Tyr Pro Leu Trp Ser
 195 200 205
 Gln Ser Tyr Glu Asp Ser Ser Asn Gln Glu Glu Glu Gly Pro Ser Thr
 210 215 220
 Phe Pro Asp Leu Glu Ser Glu Phe Gln Ala Ala Leu Ser Arg Lys Val
 225 230 235 240
 Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu Pro
 245 250 255
 Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Gly Ser Val Val Gly Asn Trp Gln Tyr
 260 265 270
 Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser Lys Ala Ser Ser Ser Leu Gln Leu Val
 275 280 285
 Phe Gly Ile Glu Leu Met Glu Val Asp Pro Ile Gly His Leu Tyr Ile
 290 295 300
 Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr Asp Gly Leu Leu Gly Asp Asn
 305 310 315 320
 Gln Ile Met Pro Lys Ala Gly Leu Leu Ile Ile Val Leu Ala Ile Ile
 325 330 335
 Ala Arg Glu Gly Asp Cys Ala Pro Glu Glu Lys Ile Trp Glu Glu Leu
 340 345 350
 Ser Val Leu Glu Val Phe Glu Gly Arg Glu Asp Ser Ile Leu Gly Asp
 355 360 365
 Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu
 370 375 380
 Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe Leu Trp
 385 390 395 400
 Gly Pro Arg Ala Leu Val Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His His
 405 410 415
 Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro His Ile Ser Tyr Pro Pro Leu His
 420 425 430
 Glu Trp Val Leu Arg Glu Gly Glu Glu Thr Ser Gly Gly His His His
 435 440 445
 His His His
 450

SEQ ID NO 2, secuencia de polipéptido NY-ESO-1:

HQAEGRGTTGGSTGDADGPGGPGIFDGPGGHAGGPGHAGATGGRGPRGAGAAARASGPGGGAPRGPHGGAA
SGLNGCCRCGARGPESRILLEPYLAMPFATPMEAEIARRSLAQDAPPLFVPGVLLKEFTVSGNLTIRLT
AADHRQLQLSISSCLQQLSLIMNITQCFLPVFLAQPPSGQRR"

SEQ ID NO 3 secuencia de polinucleótido NY-ESO-1:

5 1 atcctcgttg gccctgacct tctctctgag agccgggagc aggcctccgga gccatgcagg
61 ccgaaggccg gggcacaggg gggtcgaagg gcgatgctga tggcccagga ggccctggca
121 ttctctgatgg cccagggggc aatgctggcg gccaggaga ggcgggtgcc acgggaggca
181 gaggtccccg gggcgagggg gcagcaaggg cctcggggcc gggaggaggc gccccgcggg
241 gtccgcatgg cggcgcggtt tcagggtga atggatgctg cagatgcggg gccagggggc
301 cggagagcgg cctgcttgag ttctacctcg ccatgccttt cgcgacaccc atggaagcag
361 agctggcccg caggagcctg gcccaggatg ccccaccgct tcccgtagca ggggtgcttc
421 tgaaggagtt cactgtgtcc ggcaacatac tgactatccg actgactgct gcagaccacc
481 gccaaactgca gctctccatc agctcctgtc tccagcagct tccctgttg atgtggatca
541 cgcagtgttt tctgcccgtg tttttggctc agcctccctc agggcagagg cgctaagccc
601 agcctggcgc cccttcctag gtcatgcctc ctcccctagg gaatggccc agcacgagtg
661 gccagttcat tgtggggggc tgattgtttg tcgctggagg aggacggctt acatgtttgt
721 ttctgtagaa aataaaactg agctacgaaa aa

10

15

20

25

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 [] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [] 1
- ◆ Descripción de la invención [] 138
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [] 12

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

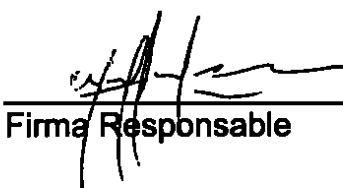
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 31 de oct 2006

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

62

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	6 110710
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/004956
	Fecha inicio fase nacional	04/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	00014635

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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
a alvarado