

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136724- -00006-0000

Fecha: 2012-08-23 16:36:58

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 14

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIÓN INMUNOGENICA QUE COMPRENDE CONJUGADOS DE POLISACÁRIDO CAPSULAR DE NEISSERIA MENINGITIDIS".-Clase A61K 39/095; A61P 31/04.- Expediente número 07-136.724

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 30 de Mayo de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **08762**, en relación con la Claridad del capítulo reivindicatorio, la reclamación de materia que no tendría aplicación industrial, la presencia de reivindicaciones relativas a usos, la Novedad y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que la reivindicación 26 estaría caracterizando la vacuna de la invención por su uso lo cual no es una característica técnica esencial.

Sobre este particular me permito manifestar que tomando en consideración esta objeción, la mencionada reivindicación **26** ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

Por otra parte, con el fin de clarificar el objeto de la invención y hacerlo aún más distinguible del arte previo, el solicitante desea **modificar el capítulo reivindicatorio** de manera que este haga referencia específica a realizaciones preferidas de la invención.

En conexión con estas modificaciones me permito resaltar que no se constituyen de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que su única finalidad es clarificar la reclamación introduciendo características particulares de las composiciones inmunogénicas que son objeto de la solicitud en concordancia con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Con el propósito de describir más claramente la composición inmunogénica de la invención, se ha introducido dentro de esta reivindicación las aclaraciones con respecto a que dicha composición comprende por lo menos **dos** polisacáridos capsulares de *N. meningitidis*, y a que el polisacárido capsular del serotipo **Y** contenido dentro de la composición tiene un tamaño promedio entre 100kDa y 150kDa, que es el tamaño obtenido en la microfluidización del ejemplo 7 de la página 56 de la descripción de la solicitud, en congruencia con la reivindicación 12 actualmente presentada. Así mismo, se ha incluido el señalamiento con respecto a que el peso de al menos uno de los polisacáridos es ajustado por microfluidización, tal como lo considera la reivindicación 4 actualmente presentada.

De esta forma, la reivindicación 1 modificada se lee como sigue:

"Una composición inmunogénica que comprende polisacáridos capsulares de N. meningitidis de al menos dos de los serogrupos A, C, W135 y Y que comprende polisacárido capsular de N. meningitidis serogrupo C que tiene un tamaño promedio de por encima de 75 kDa, conjugado con una proteína portadora para producir un conjugado de polisacárido capsular de N. meningitidis, y polisacárido capsular de N. meningitidis del serogrupo Y que tiene un tamaño promedio de entre 100 kDa y 150 kDa, conjugado a una proteína portadora para producir un conjugado de polisacárido capsular de N. meningitidis, en donde el tamaño promedio de cada polisacárido de N. meningitidis está por encima de 50 kDa, donde al menos un polisacárido capsular de N. meningitidis ha sido ajustado en tamaño mediante microfluidización."

- **Reivindicación 2.** En congruencia con las modificaciones realizadas en la reivindicación 1, se ha introducido la clarificación con respecto a que la composición inmunogénica de la invención comprende al menos dos polisacáridos capsulares de *N. meningitidis*.

- **Reivindicación 3.** Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la actualmente presentada.

- **Reivindicaciones 4.** De acuerdo con las modificaciones llevadas a cabo en la reivindicación 1, esta reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

- **Reivindicaciones 5 a 11 (nuevas reivindicaciones 4 a 10).** Se ha modificado su dependencia en congruencia con la nueva numeración.
- **Reivindicación 12 (nueva reivindicación 11).** Congruentemente con las modificaciones realizadas en la reivindicación 1, se ha limitado el tamaño promedio del polisacárido capsular MenY sólo a los casos en que corresponde a 110-145 kDa o 120-140kDa.
- **Reivindicaciones 13 a 24 (nuevas reivindicaciones 12 a 23).** Su dependencia se ha hecho congruente con el resto del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 25 a 27.** Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **23 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las composiciones inmunogénicas preferidas de la presente solicitud, resaltando sus características distintivas.

Consecuentemente, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **APLICACIÓN INDUSTRIAL.**

De otra parte, el Señor Examinador indica que la reivindicación 25 actualmente presentada no sería patentable toda vez que esta no tendría aplicación industrial.

Sobre este particular me permito señalar que, como se expuso en el numeral anterior del presente memorial, la mencionada reivindicación 25 ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

5. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS.**

De manera similar, el Señor Examinador objeta la reivindicación 27 actualmente presentada, toda vez que esta se refiere a usos de la composición inmunogénica de la invención.

En este sentido, me permito resaltar que la señalada reivindicación 27 fue **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

6. **NOVEDAD.**

De otra parte, el Señor Examinador asegura que algunas de las composiciones inmunológicas de la solicitud en estudio serían anticipadas por las enseñanzas del documento **WO2004103400 (D1)**.

A este respecto el Señor Examinador indica que todas las características esenciales de algunas de las composiciones inmunogénicas cobijadas por el alcance de la invención estarían reveladas dentro del documento D1.

Sobre este particular me permito resaltar que **si bien el documento D1 revela composiciones que comprenden conjugados de polisacáridos capsulares de *N. meningitidis* con una proteína portadora, dicho documento no revela una composición que comprenda un polisacárido de MenY conjugado, en la cual el tamaño de dicho polisacárido MenY sea de 100 a 150 kDa, como es ahora requisito de la reivindicación 1 modificada.**

Es así como D1 revela que los polisacáridos capsulares preferidos empleados en la composición allí revelada poseen tamaños **inferiores a 100 kDa**, preferiblemente de 15 a 22 kDa (ver página 6, línea 28 a página 7, línea 5, D1).

Consecuentemente el antígeno MenY presente en las composiciones de D1 difiere del que hace parte de la composición de la presente invención porque este último tiene un tamaño muy superior.

Tan es así, que el mismo Señor Examinador en folio 167 de su Concepto Técnico señala que: *"La diferencia entre la vacuna, definida en la reivindicación 1, y la vacuna de D1 consiste en que incluye Polisacáridos capsulares que tienen tamaños mayores de 110, 120 y 130 kDa"*.

Sumado a lo anterior, el documento D1 es totalmente silencioso con respecto a la microfluidización de los polisacáridos capsulares para regular el tamaño de dichos polisacáridos. Más aún, el documento D1 muestra en su ejemplo 2, cómo la depolimerización de los polisacáridos capsulares se realiza mediante el tratamiento con peróxido de hidrógeno antes de la conjugación.

Consecuentemente, la composición de la solicitud en estudio no puede ser anticipada por las enseñanzas del documento D1 toda vez que dentro las revelaciones de dicho documento no se considera un antígeno de polisacárido MenY específicamente con un tamaño de 100 a 150 kDa, así como tampoco se muestra que el tamaño específico de los polisacáridos sea obtenido por microfluidización, como sí ocurre en la presente solicitud.

En vista de lo anterior, es evidente que la solicitud en estudio es completamente novedosa frente al estado del arte más próximo.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la presente solicitud carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO2004103400 (D1)**, y **US20030035806 (D2)**.

Con respecto a estos documentos el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar la composición de D1 y añadir los polisacáridos capsulares de *N. meningitidis* de los serogrupos A, C, W135 y Y con tamaños mayores a 110, 120 y 130 kDa como se revela en D2, y de esta forma obtener la composición que es objeto de la presente solicitud.

Sobre este particular me permito señalar que existen diferencias significativas entre los citados documentos y la presente invención, diferencias que harían que la persona versada en la materia no pueda de ninguna manera obtener las composiciones inmunogénicas que son reclamadas por la solicitud en estudio, tal como se discute a continuación.

De esta forma, si bien D1 es el estado del arte más próximo a la presente invención, tal como se expuso anteriormente, dentro de dicho documento se prefiere el uso de polisacáridos de *N. meningitidis* que tienen un tamaño promedio de alrededor de 12,000 a 25,000 Da (12 a 25 kDa), obtenidos por la depolimerización parcial empleando condiciones oxidativas moderadas, mientras que dentro de la presente solicitud se establece que cada polisacárido debe tener un tamaño promedio por encima de 50 kDa, que el polisacárido MenC debe tener un tamaño promedio por encima a 75 kDa y que el tamaño promedio para MenY es entre 100 y 150 kDa, y que al menos uno de los polisacáridos se ha ajustado en su tamaño por microfluidización.

En este sentido el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente incluir dentro de las composiciones de D1 dichos polisacáridos capsulares de tamaños promedio superiores de acuerdo con las revelaciones del documento D2.

Sin embargo, es pertinente resaltar que **el documento D2 revela el tratamiento del polisacárido de *N. meningitidis* del serogrupo A con peróxido de hidrógeno y condiciones ácidas moderadas para asegurar que el tamaño del polisacárido se reduzca** (entre 100 y 300 kDa, ejemplo 2, párrafo [0040], página 5, D2, cabe anotar que el rango superior parece ser un poco alto para un polisacárido MenA regulado en tamaño), lo que implica que claramente el tamaño de los polisacáridos de D2 será necesariamente pequeño.

De esta forma, al comparar las enseñanzas de D1 con las de D2 para la persona versada en la materia sería evidente suponer que la depolimerización oxidativa del polisacárido resultaría en un polisacárido con un tamaño menor, en el rango de 7 a 50 kDa como se indica en la página 6 de D1 y por lo tanto un tamaño de 100 kDa no podría esperarse a partir de este procedimiento. Esto además es claro si se comparan las condiciones de reacción empleadas en ambos documentos, las cuales son muy cercanas entre sí (pH 6 contra pH 5 a 6, 1% de peróxido contra 0.5 a 20% de peróxido. Ver páginas 19 y 20, D1, y párrafo [0040], D2), y si se tiene igualmente en consideración que ambos documentos son del mismo laboratorio.

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia reconocería que el tamaño más grande señalado en D2, esto es 300 kDa, correspondería al tamaño de los polisacáridos **nativos**, es decir a los cuales no se les ha realizado ninguna reducción química en su tamaño.

Una evidencia de este hecho lo constituye la solicitud internacional WO10/120921, de la Universidad de Howard y el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, donde se describe que el polisacárido capsular MenC tiene 850 unidades repetitivas de largo y tiene un peso molecular de 300,000 Da (párrafo [0010]). Así mismo, este documento muestra tamaños similares para los polisacáridos capsulares de MenA, MenW y MenY (párrafo [0028]). Cabe aquí anotar que dentro del documento WO10/120921 **no** se involucra el paso de reducir el tamaño del polisacárido capsular.

Consecuentemente, **para la persona versada en la materia sería claro que el tamaño de 300 kDa reportado en D2 debería ser entendido como el tamaño del polisacárido nativo y que dado que la incubación con peróxido de hidrógeno y ácido está diseñada para reducir el tamaño del polisacárido, el rango de 300 kDa revelado en D2 no puede ser realista en este contexto.**

Ahora bien, con respecto a la presente solicitud, me permito resaltar que el problema solucionado por la invención es el de proporcionar una composición inmunogénica que comprenda *N. meningitidis* conjugado en la cual la inmunogenicidad se encuentre incrementada. En este sentido la reivindicación 1 modificada proporciona una composición en la cual se emplean polisacáridos de gran tamaño en la reacción de conjugación (esto es mayores a 100 kDa para MenC, y entre 100 y 150 kDa para MenY), donde al menos un polisacárido es ajustado en peso por microfluidización.

En conexión con lo anterior, el ejemplo 7 de las páginas 56 y 57 de la descripción de la solicitud muestra los beneficios de emplear un polisacárido del serogrupo Y microfluidizado. De esta forma, el mencionado ejemplo 7 compara la

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

inmunogenicidad obtenida al emplear conjugados de MenY nativos y microfluidizados por ensayos de ELISA y SBA (Figura 1), encontrando una mejor inmunogenicidad cuando se emplean conjugados MenY microfluidizados, cuyo tamaño es de 100 a 150 kDa.

En vista de lo anterior, **la composición tal como es reclamada por la reivindicación 1 modificada no podría de ninguna manera ser evidente partiendo de las enseñanzas de D1 y D2, toda vez que ninguno de estos documentos revela la microfluidización como herramienta para reducir ligeramente el tamaño de los polisacáridos capsulares, y por el contrario ambos documentos emplean la hidrólisis química para reducir el tamaño de dichos polisacáridos.**

Sumado a lo anterior, el documento D1 no sugiere que exista una respuesta inmune mejorada si se emplea un tamaño mayor de polisacáridos en los conjugados de *N. meningitidis*. Más aún D1 señala que *"para obtener un mejor rendimiento, es generalmente preferido depolimerizar o derivatizar los polisacáridos meningocócicos nativos a un rango de tamaño preferido, preferiblemente 10,000 Da."* (Página 9, líneas 26 a 28, D1), indicando además como tamaños preferidos entre 12,000 y 25,000 Da con una realización ejemplificada que tiene como promedio de tamaño de polisacáridos de 15,000 a 20,000 Da.

Así mismo, el documento D2 emplea exactamente el mismo proceso de depolimerización realizado en D1, por lo que la persona versada en la materia, partiendo de estas enseñanzas se inclinaría a emplear tamaños inferiores a 100 kDa porque de este procedimiento no podría esperar tamaños mayores.

De esta forma, los documentos D1 y D2 claramente no sugieren el empleo de polisacáridos capsulares con los tamaños empleados en la composición de la invención y mucho menos sugieren que el ajuste del tamaño pueda ser realizado por microfluidización, por lo que dichos documentos no podrían de ninguna manera conducir a la composición que es objeto de la presente solicitud.

En conexión con lo anterior, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Dentro de este marco de ideas y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D2 una composición inmunogénica que comprenda polisacáridos capsulares de *N. meningitidis* con tamaños promedio superiores a 50 kDa y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que al emplear dichos polisacáridos, regulados en tamaño por microfluidización, se obtendría una respuesta inmune mejorada, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

8. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito resaltar que gracias a las modificaciones expuestas en el presente memorial, el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar las composiciones inmunogénicas de la invención, sin hacer referencia a usos o a materia sin aplicación industrial, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que la composición inmunogénica que es objeto de la solicitud en estudio no está revelada en el arte previo y que la persona versada en la materia no podría obtener de manera evidente dicha composición a partir de las enseñanzas de estos documentos.

9. Anexo me permito presentar:

(i) Copia de las páginas **58 a 63** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **23** reivindicaciones; y

(ii) Copia de la portada y de las páginas 4 y 8 del documento **WO10/120921** referenciado en el texto.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED RICAURTE

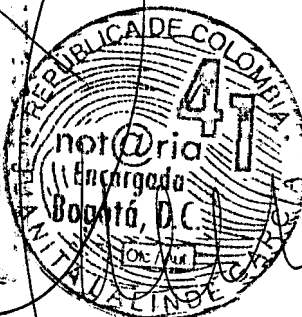
T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

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

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: CC 39 620 713 y tarjeta
profesional de abogado No. 5325 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por él:
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

22 AGO. 2012
Bogotá D.C. ALICIA LLORED RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
FIRMA DE LA (EL) NOTARIA (NOTARIO)



REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica que comprende polisacáridos capsulares de *N. meningitidis* de al menos dos de los serogrupos A, C, W135 y Y que comprende polisacárido capsular de *N. meningitidis* serogrupo C que tiene un tamaño promedio de por encima de 75 kDa, conjugado con una proteína portadora para producir un conjugado de polisacárido capsular de *N. meningitidis*, y polisacárido capsular de *N. meningitidis* del serogrupo Y que tiene un tamaño promedio de entre 100 kDa y 150 kDa, conjugado a una proteína portadora para producir un conjugado de polisacárido capsular de *N. meningitidis*, en donde el tamaño promedio de cada polisacárido de *N. meningitidis* está por encima de 50 kDa, donde al menos un polisacárido capsular de *N. meningitidis* ha sido ajustado en tamaño mediante microfluidización..

2. La composición inmunogénica de la reivindicación 1 que comprende polisacáridos capsulares de *N. meningitidis* de al menos dos de los serogrupos A, C, W135 y Y conjugados a una proteína portadora para formar conjugados de *N. meningitidis*, en donde cada polisacárido de *N. meningitidis* o es un polisacárido nativo o de tamaño ajustado por un factor de no más de x10.

3. La composición inmunogénica de la reivindicación 1 ó 2 en donde cada polisacárido capsular de *N. meningitidis* es un polisacárido nativo.
4. La composición inmunogénica de la reivindicación 1 ó 2 en donde el tamaño de cada polisacárido capsular de *N. meningitidis* se ha ajustado por un factor de no más de x10.
5. La composición inmunogénica de la reivindicación 1 ó 2 en donde los conjugados de *N. meningitidis* están hechos de una mezcla de polisacáridos nativos y polisacáridos cuyo tamaño ha sido ajustado por un factor de no más de x10.
6. La composición inmunogénica de la reivindicación 5 en donde el tamaño de los polisacáridos capsulares del serogrupo Y se ha ajustado por un factor de no más de x10.
7. La composición inmunogénica de la reivindicación 5 ó 6 en donde los polisacáridos capsulares de los serogrupos A y C son nativos y el tamaño de los polisacáridos de los serogrupos W135 y Y se ha ajustado por un factor de no más de x10.

8. La composición inmunogénica de cualquier reivindicación precedente en donde el tamaño promedio de cada polisacárido capsular de *N. meningitidis* está entre 50k Da y 300 kDa o 50 kDa y 200 kDa.
9. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 que comprende un polisacárido capsular de MenA que tiene un tamaño promedio por encima de 50 kDa, 75 kDa, 100 kDa o un tamaño promedio entre 50 – 100 kDa o 55 – 90 kDa o 60 – 80 kDa.
10. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 9 que comprende un polisacárido capsular de MenC que tiene un tamaño promedio por encima de 100 kDa o entre 100 – 200 kDa, 100 – 150 kDa, 80 – 120 kDa, 90 – 110 kDa, 150 – 200 kDa, 120 – 240 kDa, 140 – 220 kDa, 160 – 200 kDa o 190 – 200 kDa.
11. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 10 que comprende un polisacárido capsular de MenY que tiene un tamaño promedio de entre 110 – 145 kDa o 120 – 140 kDa.
12. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11 que comprende un polisacárido capsular de MenW que tiene un tamaño promedio por encima de 50 kDa, 75 kDa, 100 kDa o entre 60 – 190 kDa o 70 –

180 kDa u 80 – 170 kDa o 90 – 160 kDa o 100 – 150 kDa, 140 – 180 kDa, 150 – 170 kDa o 110- 140 kDa.

13. La composición inmunogénica de cualquier reivindicación precedente en donde cada polisacárido capsular de *N. meningitidis* está conjugado a una proteína portadora seleccionada independientemente del grupo que consiste de TT, DT, CRM197, fragmento C de TT y proteína D.

14. La composición inmunogénica de cualquier reivindicación precedente en donde cada polisacárido capsular de *N. meningitidis* está conjugado a la misma proteína portadora seleccionada del grupo que consiste de TT, DT, CRM197, fragmento C de TT y proteína D.

15. La composición inmunogénica de cualquier reivindicación precedente que comprende además un sacárido capsular de *H. influenzae* b conjugado a una proteína portadora.

16. La composición inmunogénica de la reivindicación 15 en donde el sacárido capsular de *H. influenzae* b está conjugado a una proteína portadora seleccionada del grupo que consiste de TT, DT, CRM197, fragmento C de TT y proteína D.

17. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 15 – 16 que comprende un conjugado de sacárido de Hib y al menos dos conjugados de sacárido bacteriano adicionales en donde los conjugados de Hib están presentes en una dosis menor que la dosis promedio de los al menos dos conjugados de sacárido bacteriano adicionales.

18. La composición inmunogénica de la reivindicación 17 en donde el conjugado de Hib está presente en una dosis menor que la dosis de cada uno de los al menos dos conjugados de sacárido bacteriano adicionales.

19. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 15-18 en donde se usa la misma proteína portadora en el conjugado de Hib y dos o más de los al menos dos conjugados de sacárido bacteriano adicionales.

20. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-19 que comprende una preparación de vesícula de membrana externa o sacárido capsular de *N. meningitidis* serogrupo B.

21. Una vacuna que comprende la composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y un portador farmacéuticamente aceptable.

22. Un kit de vacuna para la administración concomitante o secuencial que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección a un huésped contra la enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, comprendiendo dicho kit un primer contenedor que comprende:

Toxoide de tétano (TT)

Toxoide de difteria (DT), y

Componentes de célula completa o acelulares de pertussis

y un segundo contenedor que comprende:

la composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

23. Un proceso para preparar la vacuna de la reivindicación 21 que comprende el paso de mezclar la composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 con un portador farmacéuticamente aceptable.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 October 2010 (21.10.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/120921 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 39/09 (2006.01) A61K 39/095 (2006.01)

(74) Agents: KRATZ, Rudy et al.; Fitch, Even, Tabin & Flannery, 120 S. LaSalle Street, Suite 1600, Chicago, Illinois 60603 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2010/031083

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

(22) International Filing Date:
14 April 2010 (14.04.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
12/425,232 16 April 2009 (16.04.2009) US

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 12/425,232 (CON)
Filed on 16 April 2009 (16.04.2009)

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicants (for all designated States except US):
HOWARD UNIVERSITY [US/US]; 2400 Sixth Street NW, Suite 321, Washington, District of Columbia 20059 (US). **THE UNITED STATES OF AMERICA, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES** [US/US]; 6011 Executive Boulevard, Suite 325, Rockville, Maryland 20852-3804 (US).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **TAI, Stanley Shih-Peng** [US/US]; 9822 Bald Cypress Drive, Rockville, Maryland 20850 (US). **LEE, Che-Hung Robert** [US/US]; 116 Amberleigh Drive, Silver Springs, Maryland 20905 (US).

WO 2010/120921 A1

(54) Title: MENINGOCOCCAL AND PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE AND METHOD OF USING SAME

(57) Abstract: This disclosure relates to vaccine formulations comprising an immunogenic composition for inducing antibodies to both *S. pneumoniae* and *N. meningitidis* in a subject. In a preferred aspect, the immunogenic composition comprises covalently conjugated recombinant PsA ("rPsA") from *S. pneumoniae* and capsular polysaccharide from *N. meningitidis* serogroup C. This disclosure further relates to methods for producing the immunogenic composition as well as methods for their use.

acceptable diluent. The vaccine includes at least one *N. meningitidis* capsular polysaccharide conjugated to a pneumococcal protein. In a preferred aspect, the immunogenic composition comprises recombinant PsaA ("rPsaA") from *S. pneumoniae* and capsular polysaccharide from *N. meningitidis* serogroup C. Pneumococcal protein acts as an antigen as well as a carrier protein for *N. meningitidis* capsular polysaccharide in the vaccine. Thus, the vaccine is effective for providing dual protection against infection by both *S. pneumoniae* and *N. meningitidis*.

[0009] Several pneumococcal proteins are universally found in all tested serotypes of *S. pneumoniae*, such as pneumococcal surface antigen A (PsaA), pneumococcal surface protein A (PspA), pneumococcal surface protein C (PspC), pneumolysin, and histidine-triad proteins. Studies have shown that these proteins are capable of eliciting protective antibodies in laboratory animals. In particular, PsaA has been found by immunological and PCR methods in all *S. pneumoniae* tested including 23 vaccine serotypes as well as clinical isolates from various countries. PsaA has a length of 309 amino acid residues. In an important aspect, the rPsaA used in the immunogenic composition described herein includes at least the amino acid residues at positions 21 to 319 of SEQ ID NO:1.

[0010] The capsular polysaccharide (about 300,000 Da) of *N. meningitidis* serogroup C comprises about 850 repeating units of sialic acid with $\alpha(2\rightarrow9)$ glycosidic linkage and about 80 percent O-acetylation at C7 or C8. The capsular polysaccharide of *N. meningitidis* serogroup C and PsaA are provided in conjugated form. In a preferred aspect, the capsular polysaccharide and PsaA are conjugated by covalent linkage.

[0011] In another aspect, a method is provided for generating an immune response in a subject against pneumococcal surface antigen A (PsaA) and capsular polysaccharide from *N. meningitidis* serogroup C. The method comprises administering to a subject an effective amount for inducing production of antibodies specific to rPsaA and capsular polysaccharide from *N. meningitidis* serogroup C.

and the crude polysaccharide is precipitated with 5 volume ethanol. The precipitate is further dissolved in phosphate buffer. After phenol extraction and ribonuclease treatment, the sample is dialyzed against water and concentrated (Bundle et al, J. Biol. Chem. 249:4797-4801, 1974, which is incorporated herein by reference.)

[0028] In another aspect, the capsular polysaccharide derived from *N. meningitidis* serogroup C may be substituted with capsular polysaccharide derived from *N. meningitidis* serogroups A, B, D, X, Y, Z, 29E, W-135, or a combination thereof, in the Pn-Mn conjugates described herein. *N. meningitidis* serogroups A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, and W-135 account for almost all cases of disease. Such conjugates can be administered to a subject capable of inducing an immune response to an antigen in order to provide protection against infection of these serogroups. Meningococcal serogroup A polysaccharide (about 300 kDa) is composed of N-acetyl mannosamine 6-phosphate repeating units with α (1 $\rightarrow$ phosphate) glycosidic linkage and about 70-90 percent O-acetylation at C3. Meningococcal serogroup W135 polysaccharide (~300,000 Daltons) is composed of (2 $\rightarrow$ 6) α -D-galactose (1 $\rightarrow$ 4) α -D- sialic acid repeating units with about 70 percent O-acetylation at C7 or C9 of the sialic acid residue. Meningococcal serogroup Y polysaccharide (about 300 kDa) is composed of (2 $\rightarrow$ 6) α -D-galactose (1 $\rightarrow$ 4) α -D- sialic acid repeating units with about 70 percent O-acetylation at C7 or C9 of the sialic acid residue. The size of the *N. meningitidis* capsular polysaccharide particularly useful in the invention is about 200 to about 350 kDa, preferably about 250 to about 300 kDa, although other sizes may be used, if desired, provided that the selected size of the polysaccharide is effective to induce production of antibodies in a subject after conjugation to a carrier protein. The activation conditions for these polysaccharides may be different from that for group C polysaccharide due to differences in their structures.

[0029] Pneumococcal Protein