

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-075683- -00004-0000

Fecha: 2012-09-25 16:18:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Gina Arias
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Margarita Solorza
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón

Medellín
María Clara Múnera

Re: Expediente No. 08-075.683

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES ADYUVANTES GLICOLIPÍDICAS QUE COMPRENDEN GLICOLÍPIDOS, ÁCIDOS DÉBILES, ALCOHOLES, TENSIOACTIVOS NO IÓNICOS Y TAMPONES"

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

Nuestra Ref.: P2008/000117

RESPUESTA AL OFICIO No. 07716, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 253

DE FECHA 16 DE MAYO DE 2012

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado al radicar la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- en la Reivindicación 1 se limitó el significado del radical R²;

- se eliminó el ácido tricloroacético del grupo de ácidos débiles de la composición;
- en las Reivindicaciones 11, 12 y 15 (antiguas Reivindicaciones 9, 10 y 13), se eliminó la expresión “aproximadamente”;
- se eliminó de la Reivindicación 8 la expresión “y otros sorbitanos y polioxietilensorbitanos utilizados habitualmente en vacunas”, especificando así la definición del tensioactivo no iónico;
- en las Reivindicaciones 1, 15 a 17 (antiguas Reivindicaciones 1, 13 a 15) se definió la cantidad de ácido débil en 1,25 a 5,0 veces la cantidad del glicolípido, en equivalentes molares del glicolípido; esta modificación encuentra sustento en el Capítulo Descriptivo, página 24, líneas 1 a 3 y 20 a 23;
- las Reivindicaciones 11 y 15 (antiguas Reivindicaciones 9 y 13), se hicieron dependientes de la Reivindicación 1;
- se limitó la Reivindicación 11 para especificar únicamente las características del tampón acuoso;
- se introdujeron las nuevas Reivindicaciones 9 y 10, que especifican el ácido acético como ácido débil, su cantidad respecto al glicolípido y el valor de pKa; esta modificación encuentra sustento en el Capítulo Descriptivo, página 20, línea 20 a página 21, línea 13; página 24, línea 4;
- se introdujo la nueva Reivindicación 18, que especifica el procedimiento de preparación mediante la secuencia de adición de los componentes; esta Reivindicación encuentra sustento en el Capítulo Descriptivo, página 23.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reclamada.

2. a- La Examinadora solicita que el título sea modificado de manera que defina de forma más precisa el objeto de la invención.

b- Me permito modificar el título de la siguiente manera:

“COMPOSICIONES ADYUVANTES GLICOLÍPIDICAS QUE COMPRENDEN
GLICOLÍPIDOS, ÁCIDOS DÉBILES, ALCOHOLES, TENSIOACTIVOS NO IÓNICOS Y
TAMPONES”

3. a- Con respecto al Capítulo Reivindicatorio, la Examinadora señala lo siguiente:

i) La Reivindicación 1 contiene dos definiciones del radical R^2 . La Examinadora sugiere agrupar las diferentes opciones de R^2 en una sola definición.

ii) La Reivindicación 8 no es clara, porque la expresión “y otros sorbitanos y polioxietilensorbitanos utilizados habitualmente en vacunas” no es limitativa. La Examinadora sugiere definir los otros tensioactivo no iónicos que hacen parte de la invención.

iii) El Capítulo Reivindicatorio no es conciso porque tiene un excesivo número de reivindicaciones independientes. La Examinadora sugiere que las Reivindicaciones 9 y 13 sean dependientes de la Reivindicación 1.

iv) El término “aproximadamente” es inaceptable. La Examinadora sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

v) Los procedimientos de las Reivindicaciones 14 y 15 no presentan los pasos y/o condiciones necesarios para producir las composiciones de la invención.

b- Considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto presenta las siguientes modificaciones:

- en la Reivindicación 1 se definió de forma precisa el radical R^2 como “hidrógeno o un radical alquilo saturado que tiene hasta 20 átomos de carbono”, eliminando así la doble definición;
- en la Reivindicación 8 se eliminó la expresión “y otros sorbitanos y polioxietilensorbitanos utilizados habitualmente en vacunas” para hacer preciso el grupo de tensioactivos no iónicos;
- las Reivindicaciones 11 y 15 (antiguas Reivindicaciones 9 y 13) ahora son dependientes de la Reivindicación 1;
- se eliminó de las Reivindicaciones 11, 12 y 15 (antiguas Reivindicaciones 9, 10 y 13) la expresión “aproximadamente”, de manera que ahora los intervalos de pH son exactos;
- se introdujo la nueva Reivindicación 18, que especifica el procedimiento mediante la secuencia de adición particular de los componentes.

4. a- La Examinadora afirma que la Reivindicación 1 no es clara porque no define el ácido débil, su proporción respecto al glicolípido, ni define los tensioactivos no iónicos.

En cuanto al ácido débil, señala que no es correcto caracterizarlo mediante un parámetro como el pKa; y en cuanto al tensoactivo señala que no es correcto definirlo mediante su función. Por lo tanto, la Examinadora sugiere definir las opciones preferidas del ácido débil y del tensoactivo no iónico de acuerdo con sus características estructurales y las proporciones del ácido débil con respecto al glicolípido.

b- Respecto a la definición del ácido débil, respetuosamente me permito resaltar que la principal propiedad que se considera en la presente invención es su capacidad de disociación, la cual en definitiva es especificada mediante el valor de pKa.

Las constantes de pKa para muchos ácidos son conocidas y/o están disponibles a partir de múltiples fuentes, incluyendo libros de química, bases de datos en internet y folletos de los fabricantes. En todo caso, un químico conocedor de la materia no tendría dificultades para obtener información del pKa de los ácidos disponibles.

Ahora bien, los ácidos débiles que tienen el pKa particularmente definido en las reivindicaciones actuarán reaccionando con la forma base del glicolípido y convirtiéndolo en sal. El exceso molar del ácido débil lograría mantener la forma de sal del glicolípido formado a partir de la conversión de la base.

La funcionalidad común de los ácidos débiles se basa en su similitud estructural, pues todos estos ácidos débiles tienen un enlace químico que se rompe en solución a un pH determinado, resultando en un catión cargado positivamente (hidrógeno), y un anión cargado negativamente capaz de reaccionar con el glicolípido para convertirlo en sal.

En conclusión, para el propósito de la presente invención, la definición de ácidos débiles mediante su pKa resulta perfectamente definida y entedible para cualquier persona medianamente versada en la materia, pues este parámetro permite fácilmente predecir el comportamiento de este tipo de compuestos.

9

Finalmente, respecto a la objeción relacionada con la caracterización de los agentes tensioactivos, respetuosamente reitero que el desempeño funcional similar está basado en la similitud estructural de las sustancias contempladas dentro de este género.

En particular, para el caso de la composición reclamada, se especifica que el tensioactivo simplemente debe ser no iónico (no cargado eléctricamente), que tiene un componente que es hidrófilo y un componente que es hidrófobo, y que reduce la tensión superficial. Estas características resultan completamente comprensibles para cualquier persona medianamente versada en la materia y delimitan completamente el alcance de la materia reivindicada. Es más, varios ejemplos de agentes tensioactivos de ilustran en el Capítulo Descriptivo, página 21, línea 19 a página 22, línea 22.

Si la Examinadora duda que algunos tensioactivos no iónicos que tienen componentes hidrófobos e hidrófilos sean inadecuados en la práctica de la presente invención, respetuosamente solicito proporcionar los argumentos técnicos que sustenten tales dudas.

5. a- La Examinadora indica que las Reivindicaciones 2 y 8 no están sustentadas por el Capítulo Descriptivo, porque los Ejemplos sólo ilustran composiciones con ácido acético y Tween®20. La Examinadora sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido probado en la formulación de la composición.

b- Respecto a la anterior objeción, respetuosamente llamo la atención de la Examinadora sobre el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

No ningún requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva.

Así, y de acuerdo con las limitaciones realizadas, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en los ejemplos.

6. a- El Capítulo Descriptivo no utiliza términos claros porque incluye la marca comercial "Tween 20". La Examinadora sugiere definir el término por medio de su nombre genérico.

b- Me permito señalar que en el Capítulo Descriptivo, página 22, líneas 11 a 14, se indica que la marca comercial Tween 20 corresponde al monolaurato de polioxietilensorbitán, el Tween 40 corresponde al monopalmitato de polioxietilensorbitán, el Tween 60 corresponde al monoestearato de polioxietilensorbitán, el Tween 80 corresponde al monooleato de polioxietilensorbitán y el Tween 85 corresponde al trioleato de polioxietilensorbitán.

Por lo tanto, considero que el Capítulo Descriptivo es claro, de manera que la presente invención puede ser comprendida y reproducida fácilmente por cualquier persona medianamente versada en la materia.

7. La Examinadora argumenta que la patente US5837250 (D1) afecta la novedad de la presente invención.

La Examinadora señala que D1 divulga composiciones adyuvantes para modular la respuesta inmune frente a un antígeno, que comprende el glicolípido acetato de N-(2-deoxi-2-leucilamino-β-D-glucopiranosilo)-N-octadecildodecanamida, el cual es una sal derivada del ácido acético (ácido débil). La composición de D1 puede ser producida como soluciones o emulsiones inyectables con un vehículo fisiológicamente aceptable tal como el etanol. Adicionalmente, las vacunas de D1 pueden contener emulsificadores o tampones (por ejemplo, fosfato/Tween).

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, la nueva Reivindicación 1 define el exceso molar del ácido débil respecto al glicolípido específicamente de 1,25 a 5 veces la cantidad del glicolípido, en equivalentes molares.

ii) Con respecto al arte previo citado, si bien es cierto que D1 divulga la sal de acetato del glicolípido de fórmula I, este documento no divulga todas las características de la composición específicamente aquí reclamada.

iii) Es importante recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.²

En el presente caso, D1 no divulga composiciones que comprendan un glicolípido, un alcohol, un ácido débil que esté en exceso molar de 1,25 a 5,0 veces la cantidad de glicolípido y un tensioactivo. Por lo tanto, la materia objeto de la presente invención es novedosa sobre D1.

iv) Adicionalmente, me permito resaltar que el exceso molar cuantificado en la Reivindicación 1 es una característica esencial, nada trivial para la solución del problema técnico que consiste en proporcionar soluciones estables de glicolípidos.

Las soluciones salinas de glicolípidos son propensas a convertirse en formas no salinas (por ejemplo amida o base libre), las cuales son insolubles o escasamente solubles. Estas soluciones no salinas típicamente floculan durante el almacenamiento, ya sea a temperatura ambiente o a temperaturas más bajas (ver Capítulo Descriptivo, página 2).

En este orden de ideas, la presente invención se resuelve la necesidad de proporcionar una solución glicolípida estable, mediante la adición del ácido débil en exceso molar de 1,25 a 5,0 veces respecto al glicolípido, ya que los aniones del ácido en exceso molar, evitan la disociación de la sal del glicolípido y su conversión a la forma base.

En el Capítulo Descriptivo, página 24, líneas 20 a 23, se establece específicamente que “cuando se añade ácido débil en cantidad en exceso comparada con el glicolípido, se asegura que todo el glicolípido se convierte en forma soluble, y se evita su reversión de vuelta a la forma no soluble”. Este es el principio científico fundamental que subyace en la presente invención.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

Además, la presencia de un exceso molar de ácido débil desde el primer momento es muy ventajosa, pues si se esperara a adicionar ácido débil una vez que se produce la floculación, éste disolverá los flóculos pero la solución permanecerá turbia (ver Capítulo Descriptivo, páginas 34 y 35, Tablas 4 y 5).

8. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

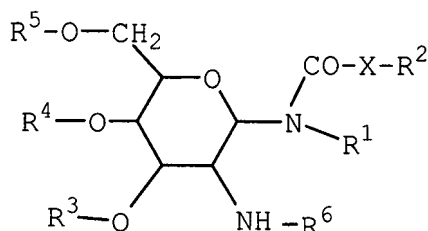
Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado

7

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición que comprende:

a) un glicolípido de Fórmula I; en el que la Fórmula I es:



en la que

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o un radical alquilo saturado que tiene hasta 20 átomos de carbono;

X es $-CH_2-$, $-O-$ ó $-NH-$;

o;

R^3 , R^4 , y R^5 son independientemente Hidrógeno, $-SO_4^{2-}$, $-PO_4^{2-}$, $-CO$ -alquilo C_{1-10} ;

R^6 es L-alanilo, L-alfa-aminobutilo, L-arginilo, L-asparginilo, L-aspartilo, L-cisteinilo, L-glutamilo, L-glicilo, L-histidilo, L-hidroxiprolilo, L-isoleucilo, L-leucilo, L-lisilo, L-metionilo, L-ornitinilo, L-fenilalanilo- L-prolilo, L-serilo, L-treonilo, L-tirosilo, L-triptofanilo, y L-valilo o sus D-isómeros;

en una forma de sal, en la que la forma de sal deriva de un ácido débil,

b) un alcohol, en el que el alcohol es HO -alquilo C_{1-3} ;

c) un ácido débil, en el que el ácido débil:

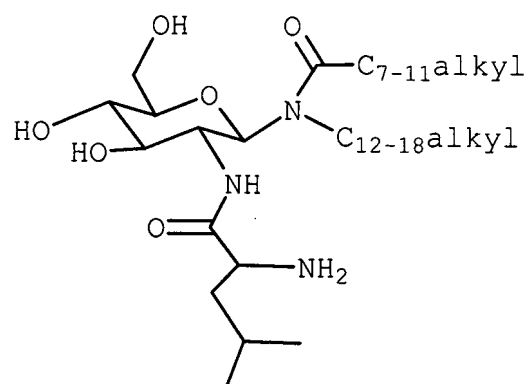
1) está en una cantidad de 1,25 a 5,0 veces la cantidad del glicolípido, en equivalentes molares del glicolípido, y

2) es cualquier ácido que tenga un valor de pKa (el $-\log$ de Ka) entre 1,0 y 9,5 utilizando las tablas o valores estándar;

d) un tensioactivo no iónico, en el que el tensioactivo no iónico es un agente que reduce la tensión superficial del material que se disuelve en él y tiene un componente que es hidrófobo y otro componente que es hidrófilo.

2. Una composición de la Reivindicación 1, en la que el glicolípido es un compuesto de Fórmula II(a)

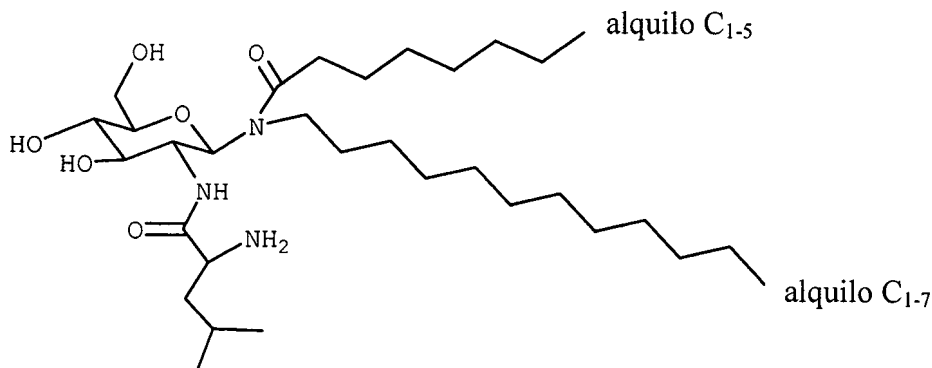
10



Fórmula II(a)

y el ácido débil se selecciona de uno o cualquier combinación de los siguientes ácidos débiles: ácido acético H(C₂H₃O₂), (pKa 4,76); ácido ascórbico (1), H₂(C₆H₆O₆), (pKa 4,10); ácido acetil salicílico H₈(C₉O₄), (pKa 3,5); ácido butanoico H(C₄H₇O₂), (pKa 4,83); ácido carbónico, H₂CO₃, (pKa 4,83, forma 1); ácido crómico, HCrO₄⁻, (pKa 6,49, forma 2); ácido cítrico, H₃(C₆H₅O₇), (pKa 3,14, forma 1); ácido cítrico (H₂C₆H₅O₇)⁻, (pKa 4,77, forma 2); ácido cítrico, (HC₆H₅O₇)⁼, (pKa 6,39, forma 3); ácido fórmico, H(CHO₂), (pKa 3,75); ácido fumárico (H₄(C₄O₄), (pKa 3,03); ácido heptanoico, H(C₇H₁₃O₂), (pKa 4,89); ácido hexanoico H(C₆H₁₁O₂), (pKa 4,84); ácido fluorhídrico, HF, (pKa 3,20); isocitrato, H₈(C₆O₇) (pKa 3,29); ácido láctico, H(C₃H₅O₃), (pKa 3,08); ácido maléico H₄(C₄O₄), (pKa 1,83); ácido nicotínico H₅(C₆NO₂) (pKa 3,39); ácido oxálico, H₂(C₂O₄), (pKa 1,23, forma 1); ácido oxálico, (HC₂O₄)⁻, (pKa 4,19, forma 2); ácido pentanoico, H(C₅H₉O₂) (pKa 4,84); ácido fosfórico, H₃PO₄, (pKa 2,16, forma 1); ácido propanoico, H(C₃H₅O₂) (pKa 4,86); ácido pirúvico H₄(C₃O₃) (pKa 2,39); y ácido succínico H₆(C₄O₄) (pKa 4,19).

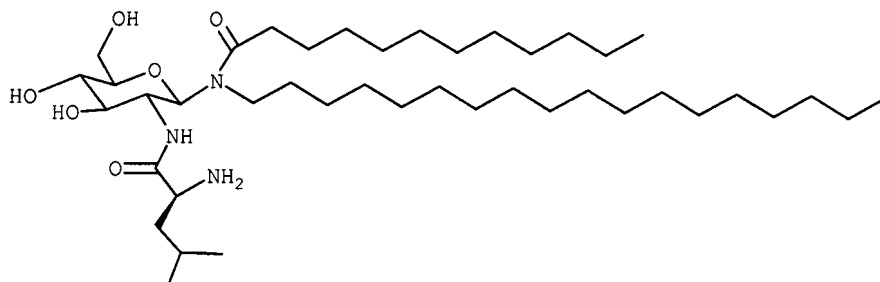
3. Una composición de la Reivindicación 2, en la que el glicolípido es un compuesto de Fórmula II(b):



Fórmula II(b)

y el ácido débil se selecciona de uno o cualquier combinación de los siguientes ácidos débiles: ácido acético, ácido acetilsalicílico; ácido cítrico; ácido fórmico; ácido fumárico; ácido fluorhídrico; isocitrato; ácido maleico; ácido nicotínico; ácido fosfórico; ácido pirúvico; y ácido succínico.

4. Una composición de la Reivindicación 3, en la que el glicolípido es acetato de N-(2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanamida, que tiene una estructura de Fórmula III:



Fórmula III

y el ácido débil es ácido acético.

5. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 2, en la que el ácido débil se selecciona del grupo constituido por: ácido acético; ácido acetilsalicílico; ácido cítrico de forma 1; ácido cítrico de forma 2; ácido cítrico de forma 3; ácido fórmico; ácido fumárico; ácido fluorhídrico; isocitrato; ácido maléico; ácido nicotínico; ácido fosfórico de forma 1; ácido pirúvico, y ácido succínico.

6. Una composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho ácido débil está en una cantidad que es las siguientes veces mayor que el equivalente molar del glicolípido:

- a) 1,25 veces mayor,
- b) 2,0 veces mayor,
- c) 2,5 veces mayor,
- d) 2,7 veces mayor,
- e) 3,0 veces mayor,
- f) 5,0 veces mayor,

que la cantidad equivalente molar del glicolípido.

7. Una composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en la que el alcohol es alcohol etílico.

72

8. Una composición según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho tensioactivo no iónico se selecciona de uno cualquiera o una combinación del grupo constituido por: monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, triestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitán, monopalmitato de polioxietilensorbitán, monoestearato de polioxietilensorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, trioleato de polioxietilensorbitán.

9. Una composición de la Reivindicación 1, en la que dicho ácido débil es ácido acético y además en la que el ácido acético está en una cantidad que es 2,0 veces mayor que la cantidad equivalente molar del glicolípido.

10. Una composición de la Reivindicación 1, en la que dicho ácido débil tiene un valor de pKa (el $-\log$ de Ka) de entre 1,23 y 6,49 utilizando tablas y valores estándar.

11. Una composición de la Reivindicación 1, que además comprende:

e) un tampón acuoso, en la que el tampón adecuado es adecuado para uso en vacuna y puede mantener el pH de los demás ingredientes dentro de un intervalo de pH de 6 a 8, con la condición de que no se utilice NaCl más de 50 mM.

12. Una composición de la Reivindicación 11, en la que el pH de la solución se ajusta a un pH relativamente constante en una solución acuosa de entre 6 y 7, y el tampón se selecciona del grupo constituido por tampones fosfato que tienen cualquiera o ambas de las sales monobásica y dibásica de fosfato de sodio y/o fosfato de potasio en la misma o diferentes proporciones.

13. Una composición de la Reivindicación 11, en la que dicho tampón se selecciona a partir del grupo de:

- a) ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (también conocido como MES);
 - b) ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico (también conocido como MOPS);
 - c) ácido n-[tris(hidroximetil)]-2-aminoetanosulfónico (también conocido como TES);
 - d) ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico (también conocido como HEPES);
 - e) [tris(hidroximetil)metil]glicina (también conocida como TRIS);
- o cualquier combinación de los mismos.

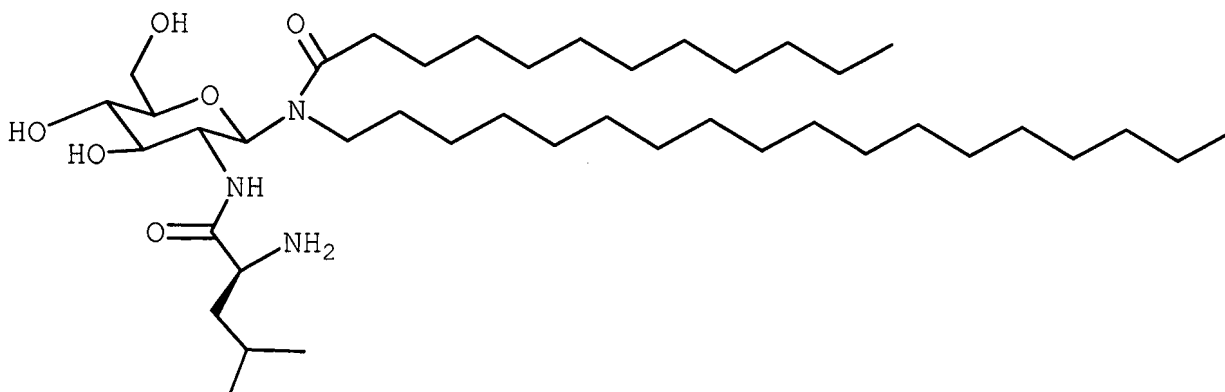
14. Una composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, que comprende adicionalmente un antígeno seleccionado del grupo, o cualquier combinación de los

13

mismos, constituido por herpesvirus bovino vivo modificado, virus sincitial respiratorio bovino vivo modificado y virus de la parainfluenza 3 vivo modificado.

15. Una composición de la Reivindicación 1, en la que:

a) el glicolípido es acetato de N-(2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanamida, teniendo una estructura de Fórmula III:



Fórmula III

b) el alcohol es etanol:

c) el ácido débil es ácido acético que se encuentra en una cantidad de 1,25 a 5,0 veces la cantidad del glicolípido, en equivalentes molares del glicolípido;

d) el tensioactivo no iónico se selecciona de: monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, triestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitán, monopalmitato de polioxietilensorbitán, monoestearato de polioxietilensorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, trioleato de polioxietilensorbitán, y donde dicha composición adicionalmente comprende

e) un tampón acuoso, en el que el pH de la solución se ajusta a un pH relativamente constante en una solución tamponada acuosa de entre 6 y 7, y el tampón se selecciona del grupo de:

a) ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (también conocido como MES);

b) ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico (también conocido como MOPS);

c) ácido n-[tris(hidroximetil)]-2-aminoetanosulfónico (también conocido como TES);

d) ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperazina-1-etanosulfónico (también conocido como HEPES);

e) [tris(hidroximetil)metil]glicina (también conocida como TRIS);

o cualquier combinación de los mismos;

con la condición de que no se utilice NaCl más de 15 mM; y

f) un antígeno constituido esencialmente por herpesvirus bovino vivo modificado, virus sincitial respiratorio bovino vivo modificado y virus de la parainfluenza 3 vivo modificado.

16. Un procedimiento para la preparación de una composición, que comprende mezclar conjuntamente lo siguiente:

a) un glicolípido de Fórmula I;

b) un alcohol, en el que el alcohol es HO-alquilo C₁₋₃;

c) un ácido débil, en el que la cantidad de ácido débil,

1) está en una cantidad de 1,25 a 5,0 veces la cantidad del glicolípido, en equivalentes molares del glicolípido; y

2) es cualquier ácido que tiene un valor de pKa (el $-\log$ del Ka) entre 1,0 y 9,5 utilizando las tablas o valores estándar; y

d) un tensioactivo no iónico.

17. Un procedimiento para la preparación de una composición, que comprende mezclar conjuntamente lo siguiente:

a) un glicolípido de Fórmula I;

b) un alcohol, en el que el alcohol es HO-alquilo C₁₋₃;

c) un ácido débil, en el que la cantidad de ácido débil,

1) está en una cantidad de 1,25 a 5,0 veces la cantidad del glicolípido, en equivalentes molares del glicolípido; y

2) es cualquier ácido que tiene un valor de pKa (el $-\log$ de Ka) de entre 0,7 y 9,5 utilizando tablas o valores estándar;

d) un surfactante no iónico; y añadir después,

e) un tampón adecuado.

18. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 16 o 17, en el que el glicolípido se disuelve en el alcohol, el ácido débil se añade a dicha solución de glicolípido en el alcohol, y el tensioactivo no iónico se añade después de la adición del ácido débil.
