



No. 13-255473- -00000-0000

Fecha: 2013-10-28 16:34:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 24



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"PROCESO PARA PREPARAR UNA**
COMPOSICIÓN DE VACUNA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 39/00**

71. SOLICITANTE **ALLERGY THERAPEUTICS (UK) LIMITED**

DOMICILIO **WEST SUSSEX, REINO UNIDO.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **28 OCT 2013**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-255473- -00000-0000 Fecha: 2013-10-28 16:34:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 2 / 4	vo de radicación
---	--	------------------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/GB2012/050883	Fecha 20/04/12
Publicación Internacional No.		WO 2012/143732 A1	Fecha 26/10/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"PROCESO PARA PREPARAR UNA COMPOSICIÓN DE VACUNA"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
A61K 39/00			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
4. ALLERGY THERAPEUTICS (UK) LIMITED.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		c/o Allergy Therapeutics (UK) Limited, Dominion Way, Worthing, West Sussex BN14 8SA, Reino Unido.	
CIUDAD		West Sussex	
DEPARTAMENTO/ESTADO		E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com	
PAÍS DE RESIDENCIA		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
Reino Unido			
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. SKINNER		Murray	Reino Unido
2. HEWINGS		Simon	
3. PACKER		Duncan	
4. POLAND		Richard	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/E STADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Reino Unido		West Sussex	c/o Allergy Therapeutics (UK) Limited, Dominion Way, Worthing, West Sussex BN14 8SA, Reino Unido.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215
DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to		No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD	Bogotá		E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Reino Unido		GB	1106802.0	11/04/21
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-0098442	Fecha 01-10-2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio).</i>				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 19		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 16		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 15		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

VER ANEXO CD

FC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA	
		RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: 13 / 10 / 2020 AAAA MM DD	Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicator:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13- 255473-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El C.D ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 7 ARCHIVOS
7 EN FORMATO P.D.F, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.
SE ENCUENTRA UBICADO EN EL FOLIO 3.

ce.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0098442
		Bogotá D.C., Octubre 01 de 2013 - 08:59:15

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601682200	01/10/2013	14.295.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			\$500.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
*****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-255473- -00000-0000

Fecha: 2013-10-28 16:34:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PATENTE DE INVENCION☐

MODELO DE UTILIDAD☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa☐

Incompleta☐

PATENTE DE INVENCION PCT☒

MODELO DE UTILIDAD PCT☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa☒

Incompleta☐

DISEÑO INDUSTRIAL☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita 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☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa☐

Incompleta☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-265473-00000-0000

Fecha: 2013-10-28 16:34:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios 24

PROCESO PARA PREPARAR UNA COMPOSICIÓN DE VACUNA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Un método para preparar una composición que comprende uno o más antígenos adsorbidos en un aminoácido, en el que dicho método comprende:(i) la mezcla de una solución de uno o más antígenos con una solución del aminoácido en un ácido acuoso a la vez de neutralizar la mezcla de las soluciones, para así formar un adsorbato que comprende el uno o más antígenos y el aminoácido; (ii) la separación del adsorbato en una solución tampón mediante filtración tangencial para así formar la composición mencionada; y (iii) la recuperación de dicha composición; en el que los pasos (i) a (iii) se realizan en un ambiente estéril y dentro de un sistema cerrado.

SECTOR: Biotecnología. Unión de antígenos modificados a amino ácidos, como mecanismo para optimizar la eficacia de una composición de vacuna.

PROCESO PARA PREPARAR UNA COMPOSICIÓN DE VACUNA

Campo de la Invención

- 5 La presente invención se relaciona con un método para la fabricación de una composición estéril que comprende un antígeno modificado unido a un aminoácido.

Antecedentes de la Invención

- La vacunación es la aplicación más conocida y exitosa de los principios
10 inmunológicos a la salud humana. Para su introducción y autorización, toda vacuna debe ser eficaz, y la eficacia de todas las vacunas se reevalúa periódicamente. Una vacuna eficaz debe inducir la respuesta inmune deseada, tener estabilidad para su conservación y producir inmunogenicidad suficiente. Con las vacunas inactivadas, en particular, a menudo es necesario controlar la
15 liberación de antígeno tras la administración.

- Se ha demostrado que la unión de un antígeno a un aminoácido suspendido permite una liberación lenta del antígeno tras la administración, lo que aumenta la seguridad a la vez de optimizar la eficacia mediante una exposición más prolongada. Sin embargo, la fabricación de formulaciones que comprenden
20 estos antígenos es problemática, ya que la adsorción del antígeno en el aminoácido produce derivados químicos no deseados que deben eliminarse. Además, el proceso debe realizarse bajo condiciones estériles. Dado que el producto final es una suspensión, este no puede esterilizarse mediante filtración, y como el principio activo es biológico, no puede esterilizarse por
25 calor. En consecuencia, las suspensiones estériles a menudo se fabrican por centrifugación en una sala estéril.

- La patente de los EE.UU. 4.070.455 describe micropartículas de tirosina finamente divididas, en las que se ha dispersado un alérgeno tratado con glutaraldehído. Las micropartículas se preparan mediante la mezcla de una
30 solución de tirosina en un ácido fuerte acuoso con una solución de polen de estafiate tratado con glutaraldehído, más la posterior neutralización de la

solución resultante. Las partículas microfinas de tirosina que contienen el alérgeno modificado se extraen mediante centrifugación.

EP 0988862 describe la formulación de un antígeno, un adyuvante inductor de TH-1 y un aminoácido moderadamente soluble en agua para uso en
5 inmunización. La formulación se prepara mezclando una solución de un antígeno y el adyuvante inductor de TH1 con una solución del aminoácido moderadamente soluble o un derivado en un ácido fuerte acuoso, y neutralizando la mezcla de las soluciones: esto coprecipita el aminoácido moderadamente soluble y el antígeno. El precipitado resultante se extrae de la
10 solución mediante centrifugación, se reconstituye con una solución tampón fresca, y se le añade el adyuvante.

El uso de centrifugación para extraer el precipitado de aminoácido/antígeno requiere un grado considerable de exposición aséptica y alta dependencia de la interacción del operador. La presente invención aborda este problema.

15 Resumen de la Invención

La presente invención resuelve los problemas del estado de la técnica mediante la creación de un sistema que separa el adsorbato de antígeno/aminoácido utilizando filtración tangencial. El sistema adapta los filtros de acero inoxidable sinterizado esterilizable utilizados de rutina en la
20 filtración en línea mediante la inclusión de un sistema circulación cerrada específicamente diseñado. Esto permite la extracción del adsorbato de antígeno/aminoácido y los derivados químicos a través del filtro, a medida que se añade nueva solución tampón para mantener el volumen y las especificaciones.

25 Esta necesidad tecnológica surgió debido a la imposibilidad de esterilización o filtración final del producto de adsorbato de tirosina y alérgeno modificado (MATA, por sus siglas en inglés), que es insoluble y debe fabricarse en una planta estéril. A fin de asegurar la esterilidad fue necesario desarrollar un sistema cerrado de limpieza in situ (CIP, por sus siglas en inglés) y vapor in
30 situ (SIP, por sus siglas en inglés). La naturaleza cerrada del sistema significaba que el componente MATA insoluble debía mantenerse suspendido en una solución durante los pasos de formulación e intercambio de solución

tampón. Para lograrlo, se desarrolló un sistema de filtración tangencial continua como el que aquí se describe.

5 Dada su carácter cerrado y la capacidad de esterilizar por vapor es posible ubicar los equipos fuera de la sala aséptica (si bien siempre dentro de las áreas de producción controladas). Por lo tanto, la presente invención cuenta con ventajas notables frente a los métodos de producción existentes. El método de la invención reduce substancialmente la exposición del producto antígeno al ambiente al contar con un sistema aséptico cerrado. El método también reduce la necesidad de intervención física, eliminando así la
10 posibilidad de error y contaminación microbiana.

Según un primer aspecto de la presente invención, se provee un método para preparar una composición que comprende uno o más antígenos adsorbidos en un aminoácido, en el que dicho método comprende:

- 15 (i) la mezcla de una solución de uno o más antígenos con una solución del aminoácido en un ácido acuoso a la vez de neutralizar la mezcla de las soluciones, para así formar un adsorbato que comprende el uno o más antígenos y el aminoácido;
- (ii) la separación del adsorbato en una solución tampón mediante filtración tangencial para así formar la composición mencionada; y
- 20 (iii) la recuperación de dicha composición;

en el que los pasos (i) a (iii) se realizan en un ambiente estéril y dentro de un sistema cerrado.

Preferentemente el aminoácido es un aminoácido moderadamente soluble.

Preferentemente el aminoácido es tirosina, triptófano o un derivado de tal. Más
25 preferentemente, el aminoácido es tirosina.

Preferentemente, el uno o más antígenos están modificados con glutaraldehído.

En un modo de realización especialmente preferido, el uno o más antígenos derivan de polen, ácaros, mohos, bacterias o virus.

En un modo de realización, el método comprende la preparación de una composición incluyendo uno o más antígenos de polen modificados con glutaraldehído y adsorbidos en tirosina, que comprende:

- 5 (i) la modificación de uno o más antígenos de polen con glutaraldehído;
 - (ii) la eliminación del excedente de glutaraldehído utilizando filtración tangencial para formar una solución de polen modificado;
 - (iii) la mezcla de la solución de polen modificado con una solución de la tirosina en un ácido acuoso a la vez de neutralizar la mezcla de las soluciones, para así formar un adsorbato que comprende el polen modificado y la tirosina;
 - 10 (iv) la separación del adsorbato en una solución tampón mediante filtración tangencial para así formar la composición mencionada; y
 - (v) la recuperación de dicha composición;
- en el que los pasos (iii) a (v) se realizan en un ambiente estéril y dentro de un sistema cerrado. Preferentemente los pasos (iii) a (v) se realizan en un ambiente BPF UE Grado 'C'/ISO Clase 7. Preferentemente los pasos (i) y (ii) se realizan dentro de un ambiente BPF UE Grado 'B'/ISO Clase 5.

En otro modo de realización, el método comprende la preparación de una composición incluyendo uno o más antígenos de polen modificados con glutaraldehído y adsorbidos en tirosina, en el que el método comprende:

- (i) la extracción del uno o más antígenos de polen en una solución para formar una solución de extracto de polen;
- (ii) la filtración de la solución de extracto de polen para eliminar los sólidos;
- 25 (iii) la filtración tangencial y el aislamiento del retenido que comprende el antígeno de polen;
- (iv) la modificación del uno o más antígenos de polen con glutaraldehído;
- 30 (v) la eliminación del excedente de glutaraldehído utilizando filtración tangencial para formar una solución de polen modificado;
- (vi) la filtración estéril de la solución de polen modificado;

(vii) la mezcla de la solución de polen modificado con una solución de tirosina en un ácido acuoso a la vez de neutralizar la mezcla de las soluciones, para así formar un adsorbato que comprende el polen modificado y la tirosina;

5 (viii) la separación del adsorbato en una solución tampón mediante filtración tangencial para así formar la composición mencionada; y

(ix) la recuperación de dicha composición

en el que los pasos (vii) a (ix) se realizan en un ambiente estéril y dentro de un sistema cerrado. Preferentemente los pasos (vii) a (ix) se realizan en un
10 ambiente BPF UE Grado 'C'/ISO Clase 7. Preferentemente los pasos (i) a (vi) se realizan dentro de un ambiente BPF UE Grado 'B'/ISO Clase 5.

El antígeno de polen puede ser, sin estar limitado a ello, polen de *Agrostis*, polen de *Alopecurus*, polen de *Anthoxanthum odoratum*, polen de *Arrhenatherum elatius*, polen de *Bromus*, polen de *Cynosurus cristatus*, polen
15 de *Dactylis*, polen de *Festuca*, polen de *Holcus lanatus*, polen de *Lolium*, polen de heno de *Fleo*, polen de *Poa* y polen de centeno cultivado.

Preferentemente, el uno o más antígenos consisten en polen de *Agrostis*, polen de *Alopecurus*, polen de *Anthoxanthum odoratum*, polen de *Arrhenatherum elatius*, polen de *Bromus*, polen de *Cynosurus cristatus*, polen de *Dactylis*,
20 polen de *Festuca*, polen de *Holcus lanatus*, polen de *Lolium*, polen de heno de *Fleo*, polen de *Poa* y polen de centeno cultivado.

Preferentemente la solución de extracto de polen se filtra mediante un filtro de tamaño de poro de 0,2 µm;

Puesto de otro modo, la composición preferentemente comprende todos los
25 pólenes del grupo compuesto por polen de *Agrostis*, polen de *Alopecurus*, polen de *Anthoxanthum odoratum*, polen de *Arrhenatherum elatius*, polen de *Bromus*, polen de *Cynosurus cristatus*, polen de *Dactylis*, polen de *Festuca*, polen de *Holcus lanatus*, polen de *Lolium*, polen de heno de *Fleo*, polen de *Poa* y polen de centeno cultivado.

30 Preferentemente el polen se extrae en una solución salina con tampón fenólico, preferentemente a pH 6,5 (preferentemente con contenido de cloruro de sodio, fosfato ácido de potasio, fosfato disodio dodecahidrato, 80% p/p fenol licuado

and agua para inyección (WFI)) de aprox. 2 a aprox. 8°C, más preferentemente aprox. 5°C.

Preferentemente la extracción se realiza durante alrededor de 12-30 horas, más preferentemente desde alrededor de 14 a alrededor de 24 horas, y aún
5 más preferentemente durante alrededor de 18 horas.

Preferentemente la filtración tangencial empleada para aislar el retenido y/o para eliminar el excedente de glutaraldehído que se describe aquí se realiza mediante una membrana con un umbral de peso molecular de 5-10kDa. Más preferentemente la membrana tiene un umbral de peso molecular de 10kDa.

10 Preferentemente la filtración tangencial empleada para separar el adsorbato se realiza mediante un filtro de acero inoxidable polisinterizado, más preferentemente un filtro de acero inoxidable polisinterizado de 5 µm, preferentemente con una presión entre 1,1-1,3 bares.

El adsorbato que comprende el antígeno y el aminoácido se forma mezclando
15 el antígeno con el aminoácido en un ácido fuerte, preferentemente un ácido inorgánico, de preferencia ácido clorhídrico (HCl), a la vez de neutralizar la mezcla preferentemente con NaOH. Neutralización significa un ajuste del pH a un valor que esté dentro de la gama de 6,5 a 7,5, preferentemente de 6,8 a 7,2. Es conveniente que en ningún momento durante la neutralización, o al menos
20 no durante un período prolongado, el pH pierda su equilibrio, o sea que quede fuera de la gama de pH de 6,5 a 7,5 o más preferentemente, fuera de la gama de pH de 6,8 a 7,2.

Preferentemente el ácido fuerte es HCl con una molaridad de aprox. 3,5M a aprox. 4,5M, preferentemente aprox. 3,8M. Preferentemente el NaOH tiene una
25 molaridad de aprox. 3 a aprox. 3,5, preferentemente aprox. 3,2M.

Preferentemente la composición es una composición de vacuna.

En un modo de realización preferido, la composición se usa como una vacuna y el antígeno es uno de utilidad en dicha vacuna.

En diversos modos de realización puede añadirse a la composición un
30 adyuvante, tal como MPL, 3-DMPL o un derivado o una sal de ellos.

Conforme a otro aspecto de la presente invención, se provee una composición preparada según el método de la invención.

Descripción Detallada

- 5 A continuación se describirán diversos rasgos y modos de realización de la presente invención utilizando ejemplos, pero sin limitación a ellos.

La práctica de la presente invención hará uso, a menos que se indique lo contrario, de técnicas convencionales de química, biología molecular, microbiología, ADN recombinante e inmunología, que están dentro de las
 10 capacidades de una persona de habilidad ordinaria en el arte. Estas técnicas se explican en la literatura. Consúltese, por ejemplo, J. Sambrook, E. F. Fritsch, and T. Maniatis, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition, Books 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F. M. et al. 1995 y suplementos ocasionales; *Current Protocols in Molecular*
 15 *Biology*, ch. 9, 13, and 16, John Wiley & Sons, New York, N.Y.); B. Roe, J. Crabtree, and A. Kahn, 1996, *DNA Isolation and Sequencing: Essential Techniques*, John Wiley & Sons; J. M. Polak and James O'D. McGee, 1990, *In Situ Hybridization: Principles and Practice*; Oxford University Press; M. J. Gait (Editor), 1984, *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, Irl Press; D. M.
 20 J. Lilley and J. E. Dahlberg, 1992, *Methods of Enzymology: DNA Structure Part A: Synthesis and Physical Analysis of DNA* Methods in Enzymology, Academic Press; and E. M. Shevach and W. Strober, 1992 y suplementos ocasionales, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, New York, NY. Cada uno de estos textos generales queda incorporado al presente por su referencia.

25 Antígeno

El término "antígeno" se usa para señalar cualquier molécula que puede ser específicamente reconocida por los elementos adaptativos de la respuesta inmune, o sea, por los linfocitos B o T, o ambos.

El antígeno empleado en la presente invención es preferentemente un
 30 inmunógeno, o sea, un antígeno que activa células inmunes para generar una respuesta inmune contra sí mismo.

El antígeno puede obtenerse mediante una recombinación o mediante la síntesis de péptidos, o a partir de fuentes o extractos naturales, y puede derivar de organismos vivos o no vivos.

- El antígeno puede derivarse de una bacteria, como por ejemplo, ántrax, *Campylobacter*, cólera, difteria, *E. coli* enterotoxigénico, *Giardia*, *Gonococo*, *Helicobacter pylori*, *Hemophilus influenza B*, *Hemophilus influenza* no tipable, *Meningococo*, pertussis, *Neumococo*, *Salmonella*, *Shigella*, *Streptococo B*, *Streptococo A*, tétano, *Vibrio cholerae*, *Yersinia*, *Estafilococo*, especies de *Pseudomonas* y especies de *Clostridium*.
- Alternativamente, el antígeno puede derivarse de un virus, como por ejemplo, adenovirus, serotipos 1 a 4 de dengue, ebola (Jahrling et al., Arch Virol Suppl, 11:135-140, 1996), enterovirus, serotipos A a E de la hepatitis (Blum, Digestion 56:85-95, 1995; Katkov, Med Clin North Am 80:189-200, 1996; Lieberman and Greenberg, Adv Pediatr Infect Dis 11:333-363 1996; Mast et al., Annu Rev Med 47:257-266, 1996), virus herpes simplex 1 o 2, virus de inmunodeficiencia humana (Deprez et al., Vaccine 14:375-382, 1996), influenza, encefalitis equina japonesa, sarampión, norovirus, papilomavirus, parvovirus B19, polio, rabia, rotavirus, rubeola, vaccinia, constructos de vaccinia que contengan genes que codifiquen otros antígenos, tales como los antígenos de la malaria, varicela y la fiebre amarilla. Los parásitos incluyen, por ejemplo: *Entamoeba histolytica* (Zhang et al., Infect Immun 63:1349-1355); *Plasmodium* (Bathurst et al., Vaccine 11:449-456, 1993), toxoplasmosis y los helmintos.

En un modo de realización preferido, el antígeno es un alérgeno. El término "alérgeno" se usa para describir un antígeno que provoca una hipersensibilidad inmune indeseada o una reacción alérgica. Una alergia es una respuesta de hipersensibilidad a un antígeno ambiental (alérgeno).

El alérgeno utilizado en la presente invención puede derivarse de una sustancia que provoque alergia, tal como, sin limitación, un polen (por ej., polen de *Agrostis*, polen de *Alopecurus*, polen de *Anthoxanthum odoratum*, polen de *Arrhenatherum elatius*, polen de *Bromus*, polen de *Cynosurus cristatus*, polen de *Dactylis*, polen de *Festuca*, polen de *Holcus lanatus*, polen de *Lolium*, polen de heno de *Fleo*, polen de *Poa*, polen de centeno cultivado, polen de *Ambrosia*,

polen de *Artemisia*, polen de abedul, polen de aliso, polen de avellano, polen de olivo, polen de *Parietaria*, polen de maple (*Acer negundo*), polen de ciprés, polen de cedro japonés (*Cryptomeria japonica*), alimentos, veneno de insectos, moho y materiales derivados de animales tales como los pelos, y ácaros tales como los ácaros del polvo (por ej., *D. farinae* o *D. pteronyssinus* o *Blomia tropicalis*).

Preferentemente el antígeno empleado en la presente invención es un antígeno de polen. Preferentemente los antígenos de polen son polen de *Agrostis*, polen de *Alopecurus*, polen de *Anthoxanthum odoratum*, polen de *Arrhenatherum elatius*, polen de *Bromus*, polen de *Cynosurus cristatus*, polen de *Dactylis*, polen de *Festuca*, polen de *Holcus lanatus*, polen de *Lolium*, polen de heno de *Fleo*, polen de *Poa* y polen de centeno cultivado.

El antígeno puede modificarse químicamente mediante una reacción con sustancias conocidas, por ejemplo, pero sin limitación, formaldehído o glutaraldehído, preferentemente glutaraldehído, que retiene o incrementa las propiedades inmunogénicas deseadas en el antígeno a la vez de ayudar a evitar efectos adversos indeseados. Estas modificaciones se conocen bien dentro de este campo.

Aminoácido

Preferentemente el aminoácido utilizado en la invención tiene una solubilidad en agua de alrededor de 1,1 o menos g/100ml H₂O a 25°C. Los aminoácidos de preferencia en particular son la tirosina o el triptófano, prefiriéndose la tirosina por ser menos insoluble. También se incluye en el alcance de esta invención los derivados farmacéuticamente aceptables de estos aminoácidos, tal como la bencil-O-octadecanoil-L-tirosina.

Preparación

La composición de la presente invención se prepara mezclando una solución acuosa del antígeno con una solución del aminoácido en un ácido fuerte acuoso y neutralizando la mezcla de soluciones para coprecipitar el aminoácido y el antígeno.

Típicamente se mezcla una solución acuosa del antígeno, preferentemente a pH de 6,3 a 7,2, con una solución del aminoácido en un ácido fuerte acuoso. El ácido fuerte generalmente es un ácido inorgánico, de preferencia, ácido clorhídrico. La solución de antígeno usada en este paso típicamente contiene
 5 hasta 0,15g/ml de proteína de antígeno. En un modo de realización la solución de aminoácido utilizada es de aproximadamente 24% p/v.

La mezcla resultante de soluciones de antígeno y aminoácido se neutraliza. Es conveniente que en ningún momento durante la neutralización, o al menos no durante un período prolongado, el pH pierda su equilibrio. Esto puede lograrse
 10 mediante la agitación vigorosa de la solución y mediante el uso de la cantidad de base requerida solamente, si así se desea. La adición de diversos agentes tamponadores, tales como una solución salina tamponada, puede ser de utilidad para ayudar a controlar el pH durante los pasos de mezcla y neutralización.

Un método especialmente útil para lograr la neutralización es añadir por separado la solución de aminoácido y la base neutralizadora a la solución de antígeno. Las tasas de flujo de las soluciones añadidas se controlan mediante el estado del pH, o sea, mediante equipo que regula el flujo de una o ambas soluciones de modo tal que el pH de la mezcla reactiva se mantenga
 20 sustancialmente constante a un nivel predeterminado. Hemos hallado que se obtienen resultados óptimos controlando el pH dentro de la gama de 6,5 a 7,5, preferentemente 6,8 a 7,2, si bien el pH preciso puede variar según la naturaleza del antígeno.

El resultado de la neutralización es la precipitación inmediata del aminoácido,
 25 con la consecuente oclusión y/o adsorción de la solución de antígeno.

Filtración tangencial

Un método que ha sido útil para el fraccionamiento de diversas partículas es la filtración tangencial o "tangential-flow filtration" (TFF) en inglés. La filtración tangencial es un proceso de separación que utiliza membranas para separar
 30 componentes dentro de una solución líquida o suspensión en base a sus diferencias de tamaño o peso molecular. En la filtración tangencial, la solución o suspensión a filtrar pasa a través de la superficie de la membrana de forma

transversal. Lo que impulsa la filtración es la presión transmembránica. La velocidad con la que el filtrado atraviesa la superficie de la membrana también controla el índice de filtración y ayuda a evitar obstrucciones en la membrana. Dado que con la filtración tangencial se recircula el retenido a través de la superficie de la membrana, esto minimiza la acumulación de depósitos en la membrana, y a la vez mantiene un elevado índice de filtración y de recuperación de producto.

Los dispositivos de filtración tangencial generalmente constan de una bomba, un depósito de solución de alimentación, un módulo de filtración y conductos para conectar todos estos elementos. Durante el uso, la solución de alimentación se desplaza del depósito de solución de alimentación al módulo de filtración, mientras que el retenido del módulo de filtración se recircula del módulo de filtración al depósito de solución de alimentación hasta obtenerse el volumen de retenido deseado.

La filtración tangencial empleada en la presente invención para separar el adsorbato que comprende el antígeno modificado y el aminoácido preferentemente se realiza utilizando un filtro de acero inoxidable polisinterizado de 5 μm de tamaño de poro, en el que se mantiene una presión de entre 1,1 y 1,3 bares.

20 Sistema cerrado

Un sistema cerrado es un sistema aislado que evita la exposición de la composición al ambiente externo al sistema. La composición sólo se expone al ambiente inmediato de la tubería y los componentes de la máquina que conforman el sistema cerrado. El sistema cerrado de la presente invención evita la contaminación de la composición, y lo logra al asegurar que la composición quede aislada del ambiente exterior al sistema, impidiendo así la entrada de contaminantes al sistema.

Adyuvante

A la composición producida por el método de la presente invención puede añadirse un adyuvante. Preferentemente el adyuvante es un adyuvante

inductor de TH1. Un adyuvante inductor de TH1 es un adyuvante que incrementa la respuesta de TH1 a un antígeno.

La eficacia de un adyuvante tal como el adyuvante inductor de TH1 puede establecerse determinando el perfil de los anticuerpos dirigidos contra un antígeno como resultado de la administración de dicho antígeno en vacunas que también incluyen diversos adyuvantes.

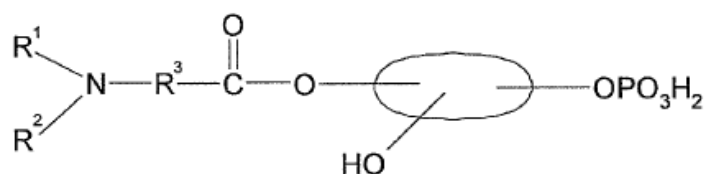
Preferentemente, el adyuvante es un lipopolisacárido modificado. Tal como se describe en la Patente de los EE.UU. Nº 4.912.094, el lipopolisacárido enterobacteriano (LPS, por sus siglas en inglés) es un potente inmunoestimulante. Sin embargo, también puede provocar respuestas nocivas, e incluso a veces, fatales. Ahora se sabe que las actividades endotóxicas asociadas con el LPS se deben a su componente lípido A. Consecuentemente, la presente invención más preferentemente usa un derivado destoxificado del lípido A. Ribí ImmunoChem produjo un derivado del lípido A originariamente conocido como endotoxina destoxificada refinada (RDE, por sus siglas en inglés) que luego llegó a conocerse como monofosforil lípido A (MPL, por sus siglas en inglés). Como se describe en la Patente de los EE.UU. Nº 4.912.094, MPL se produce mediante el reflujo de LPS o lípido A obtenido de mutantes sin heptosas de bacterias gram negativas (por ej., *Salmonella* sp.) en soluciones de ácidos minerales de potencia moderada (por ej., 0,1N HCl) durante un período de alrededor de 30 minutos. Este tratamiento provoca la pérdida de la fracción de fosfato en la posición 1 del extremo reductor de la glucosamina. Durante este tratamiento también se elimina el carbohidrato núcleo de la posición 6' de la glucosamina no reductora.

Sin embargo, preferentemente se emplea un LPS modificado o un lípido A en el cual el lípido A destoxificado retenga la fracción núcleo ligada a la posición 6' de la glucosamina no reductora. Estos derivados de LPS y lípido A también se describen en la Patente de los EE.UU. Nº 4.912.094. En mayor detalle, la Patente de los EE.UU. Nº 4.912.094 revela un lipopolisacárido modificado que se obtiene mediante el método de remoción selectiva de solamente el resto acílico β -hidroximirístico del lipopolisacárido con una unión éster al extremo reductor de la glucosamina en la posición 3' de dicho lipopolisacárido, lo cual

comprende someter el lipopolisacárido a hidrólisis alcalina. En la presente invención puede usarse un monofosforil lípido A (MPL) de-O-acilado, difosforil lípido A (DPL) y LPS de este tipo. En consecuencia, en un modo de realización preferido, la presente invención emplea MPL, DPL o LPS en los que la posición

5 3' del extremo reductor de la glucosamina está de-O-acilada. Estos compuestos se conocen como 3-DMPL, 3-DDPL y 3-DLPS respectivamente.

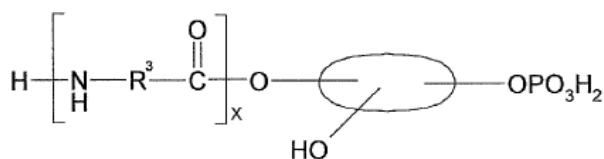
En la Patente de los EE.UU. Nº 4.987.237 se describen derivados con la fórmula:



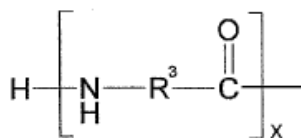
10 en los que R^1 y R^2 son H, R^3 es un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado compuesto de C, H y como opción O, N y S, en el cual si bien uno o más átomos pueden ser iguales o diferentes, el número total de átomos de tipo C no supera 60, y el círculo representa un núcleo de MPL.

Como alternativa, el derivado de MPL tiene la fórmula

15



en el que el segmento del derivado representado por



20

contiene de 2 a 60 átomos C y R^3 es un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado compuesto de C, H y como opción O, N y S, en el cual uno o más átomos pueden ser iguales o diferentes, y x es 1 como mínimo y puede ser cualquier número entero de modo tal que la cantidad total de átomos C en
 5 todos los segmentos x no supere 60, y en el que la estructura química de cada R^3 puede ser igual o diferente en cada uno de estos segmentos, y en el que el círculo representa un núcleo de MPL.

Todos estos derivados o sales de LPS o lípido A disponibles ahora o en el futuro pueden usarse en la presente invención. Preferentemente los derivados
 10 y sales son los de aceptación farmacéutica.

Dosis y administración de las composiciones

Las composiciones producidas por la presente invención pueden administrarse a un paciente de un modo compatible con la formulación de la dosis, y en cantidades que sean profiláctica y/o terapéuticamente eficaces. La cantidad a
 15 administrar, generalmente dentro de la gama de 5 μ g a 250 μ g de antígeno por dosis, depende del paciente a tratar, de la capacidad de su sistema inmune de sintetizar anticuerpos y del grado de protección deseada. Una gama preferida es de aprox. 20 μ g a aprox. 40 μ g por dosis.

Un tamaño de dosis adecuado es de aprox. 0,5 ml. En consecuencia, una
 20 dosis para inyección subcutánea, por ejemplo, sería de 0,5 ml y comprendería 20 μ g de inmunógeno mezclado con 0,5% de adyuvante.

Las cantidades precisas de principio activo que se necesite administrar pueden depender del criterio del profesional sanitario y pueden ser específicas para cada paciente.

25 La composición puede administrarse en una sola dosis, o preferentemente, con un programa de dosis múltiples, que es un programa en el que el tratamiento primario de vacunación puede administrarse en 1 a 20 dosis separadas, seguidas de otras dosis administradas con posterioridad a intervalos temporales que son necesarias para mantener o reforzar la respuesta inmune,
 30 por ejemplo, 1 a 4 meses para una segunda dosis, y de ser necesario, una o más dosis posteriores al cabo de varios meses. El régimen de dosis también

estará determinado, al menos en parte, por la necesidad de la persona, y dependerá del criterio del profesional sanitario.

Asimismo, la composición con contenido de antígeno(s) puede administrarse junto con otros agentes inmunorreguladores, como, por ejemplo, inmunoglobulinas.

Descripción de las Figuras

Figura 1. Representación esquemática del sistema de filtración tangencial usado para separar el adsorbato de aminoácido.

Figura 2. Representación esquemática del filtro de acero inoxidable polisinterizado empleado en la filtración tangencial; la Figura muestra el alojamiento del filtro (A) y la unidad in-situ (B).

Figura 3. Representación esquemática de la extracción de antígenos de polen para obtener una solución del extracto. La Solución Evans en el recipiente VL001 se enfría a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, y se extraen 2000 ml que se utilizan para suspender el polen prepesado. Esta suspensión luego se añade al recipiente VL001, donde se produce la extracción durante 18 horas, con tiempo y temperatura controlados y registrados por el PLC y un registrador de datos asociado. La solución del extracto luego se filtra a través de un sistema de filtro de $0,2 \mu\text{m}$ antes de pasar a la etapa siguiente.

Figura 4. Representación esquemática de la filtración tangencial para aislar el retenido que comprende el antígeno de polen. La solución del extracto se recircula a través del cartucho de filtro de filtración tangencial, en el cual la diafiltración extrae la materia de bajo peso molecular y la desecha, y retiene la materia de alto peso molecular en la solución circulante. El volumen recibido en el depósito de desechos se reemplaza por Solución Evans bombeada al depósito TNK01. Esto se repite hasta completar 5 cambios de volumen.

Figura 5. Representación esquemática de la modificación de los antígenos de polen con glutaraldehído. Se añade glutaraldehídoprepesado a la solución diafiltrada. Tras esta adición, la solución se agita durante 1-2 horas para lograr la modificación.

Figura 6. Representación esquemática de la eliminación del excedente de glutaraldehído. Una vez completada la modificación, la diafiltración vuelve a repetirse hasta completarse 5 cambios de volumen. Esto elimina todo el glutaraldehído no utilizado durante el proceso de modificación.

5 **Figura 7.** Representación esquemática que muestra como la solución modificada pasa del sistema de filtración tangencial al recipiente de adición de fosfato CGV020. Luego se añade tampón de fosfato previamente preparado y la solución se mezcla. Ahora la solución está lista para pasar a la etapa de coprecipitación.

10 **Figura 8.** Representación esquemática que muestra como el PLC controla los índices de adición correspondientes de NaOH y HCl / Tirosina para asegurar el correcto índice de neutralización. Durante la etapa de lavado salino también asegura que se añade solución salina para reemplazar el volumen perdido como desecho. Todos los datos críticos se registran tanto de forma impresa
15 como electrónica.

Figura 9. Representación esquemática que muestra como la concentración de sal de la solución en VL003 se reduce mediante la recirculación a través de un filtro de flujo tangencial de 5µm. El volumen perdido en el desecho se reemplaza por un tampón salino de baja concentración, reduciéndose así el
20 contenido total de sal.

Figura 10. Representación esquemática que muestra que una vez completados los lavados salinos se aplica al recipiente VL003 aire comprimido filtrado estéril para forzar la transferencia de la suspensión a través de una tubería hacia un recipiente colector dedicado VL005, situado en la sala
25 aséptica.

Figura 11. Representación esquemática que muestra la repetición de la reacción de coprecipitación con la mezcla de extracto modificado / tampón de fosfato del sistema de filtración tangencial.

Figura 12. Representación esquemática del sistema de coprecipitación con
30 todas sus conexiones.

Figura 13. Diagrama correspondiente a la etapa de diseño, que muestra la conexión entre la bomba, el filtro tangencial y el filtro estéril de 0,2 μm del permeado a través del cual se pasa el licor de lavado durante el paso de reducción de sal de los sólidos de coprecipitación.

- 5 Ahora se describirán otros rasgos y modos de realización preferidos de la presente invención a través de ejemplos no limitadores y con referencia a los planos adjuntos, en los cuales:

Ejemplo

- 10 Se extraen 13 pólenes de gramíneas en bruto (polen de *Agrostis*, polen de *Alopecurus*, polen de *Anthoxanthum odoratum*, polen de *Arrhenatherum elatius*, polen de *Bromus*, polen de *Cynosurus cristatus*, polen de *Dactylis*, polen de *Festuca*, polen de *Holcus lanatus*, polen de *Lolium*, polen de heno de *Fleo*, polen de *Poa* y polen de centeno cultivado) en un recipiente de acero inoxidable específicamente diseñado, con solución Evans (pH 6,5) (cloruro de sodio, fosfato ácido de potasio, fosfato disodio dodecahidrato, 80% p/p fenol
- 15 licuado y agua para inyección) a 5° C durante 18 horas con agitación. Luego se filtra la mezcla a 0,2 μm para eliminar los sólidos utilizando un filtro Pall o similar. El controlador del proceso regula la temperatura y el flujo de refrigerante al recipiente de extracción. Al finalizar el período de extracción del
- 20 proceso se efectúa el análisis del filtrado para determinar la eficacia del proceso, incluyendo pH, IgE reactividad, IgG potencia, alérgeno y perfil polimérico.

- Ahora se realiza la diafiltración del extracto de polen mediante su paso por un sistema de flujo tangencial Cogent con una presión transmembránica de entre
- 25 0,2 y 0,6 bares durante 5 cambios de volumen, utilizando una membrana con umbral de peso molecular de 10kDa. El retenido se dirige a un recipiente limpio saneado, al que se añade una solución de glutaraldehído al 10% por peso, y ahora se produce la modificación durante 2 horas para formar los alergoides. Las ventajas de este proceso son la reducción de IgE y la retención de la
- 30 capacidad de inducción de IgG. El grado de modificación varía, pero debe estar en el orden del 50 al 100%.

- El extracto modificado a continuación se somete a un segundo paso de diafiltración a través del sistema de flujo tangencial Cogent utilizando solución Evans de pH 7,0 (cloruro de sodio, fosfato ácido de potasio, fosfato disodio dodecahidrato, 80% p/p fenol licuado y agua para inyección) y una membrana
- 5 con umbral de peso molecular de 5 a 10kDa para eliminar el excedente de glutaraldehído. El extracto final (Sustancia Farmacológica) se somete a un conjunto de pruebas de aseguración de calidad, incluyendo la pérdida de aminas primarias, el contenido de proteínas, IgE reactividad, IgG, potencia y perfil polimérico.
- 10 La sustancia farmacológica se somete a filtración estéril a través de un filtro de tamaño de poro 0,2 μm para pasar a un recipiente limpio presaneado al que se añade tampón de fosfato adicional (dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, fosfato disodio dodecahidrato, agua para inyección) filtrado estéril, hasta alcanzar la concentración requerida. Se añade simultáneamente L-tirosina
- 15 estéril al 24% en 3,8M ácido clorhídrico y 3,2M hidróxido sódico al recipiente de reacción equipado con un agitador de alta velocidad, donde se produce la coprecipitación. Este proceso produce un alto contenido de sales, que se reduce mediante el lavado del precipitado de tirosina utilizando un filtro de acero inoxidable polisinterizado tangencial de 5 μm en un sistema cerrado. Se
- 20 utiliza un filtro tangencial de 5 μm para lograr la separación, y el volumen perdido se reemplaza con un tampón salino de baja concentración; el alergoide adsorbido en la tirosina se recupera en un recipiente limpio preesterilizado mediante la aplicación de aire comprimido estéril al recipiente colector para forzar la salida de la suspensión. Las tuberías para la transferencia de todos
- 25 los materiales son de limpieza in situ (CIP) / vapor in Situ (SIP).
- Tras la fabricación, el principio activo a granel se conserva en un equipo especial y se transfiere a un recipiente de dilución para el añadido de tirosina y MPL, su mezcla, y el llenado aséptico de viales séricos de 3 ml con tapones butílicos.
- 30 El método ejemplificado cuenta con control lógico para los aspectos críticos del proceso, y hace uso de conexiones estériles Nova Septum para minimizar la posibilidad de resultados falso positivos de contaminación. El método cuenta

con controles durante el proceso y pruebas en línea para asegurar el cumplimiento de las especificaciones. El equipo ha sido diseñado para minimizar la exposición a materiales peligrosos, y utiliza tecnología de limpieza in situ / vapor in situ para dar lugar a procesos limpios y estériles totalmente validados.

Todas las publicaciones mencionadas en las especificaciones previas por el presente quedan incorporadas por su referencia. Diversas modificaciones y variaciones de los métodos descritos y del sistema de la presente invención serán aparentes para los expertos del tema sin apartarse del alcance y del espíritu de la presente invención. Si bien la presente invención se ha descrito con referencia a los modos de realización preferidos específicos, debe entenderse que la invención reivindicada no debe quedar indebidamente limitada a dichos modos de realización específicos. De hecho, la intención es que diversas modificaciones de los modos descritos para desarrollar la invención que son obvios para los expertos en bioquímica y biotecnología o campos relacionados estén abarcados dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición que comprende uno o más antígenos adsorbidos en un aminoácido, en el cual el método comprende:
 - 5 (i) la mezcla de una solución de uno o más antígenos con una solución del aminoácido en un ácido acuoso a la vez de neutralizar la mezcla de las soluciones, para así formar un adsorbato que comprende el uno o más antígenos y el aminoácido;
 - (ii) la separación del adsorbato en una solución tampón mediante filtración tangencial para así formar la composición mencionada; y
 - 10 (iii) la recuperación de dicha composición;en el que los pasos (i) a (iii) se realizan en un ambiente estéril y dentro de un sistema cerrado.
2. Un método conforme a la reivindicación 1 en el que el aminoácido es tirosina.
- 15 3. Un método conforme a la reivindicación 1 o 2 en el que el uno o más antígenos están modificados con glutaraldehído.
4. Un método conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el uno o más antígenos derivan de polen.
5. Un método conforme a la reivindicación 1 que comprende la preparación de
20 una composición incluyendo uno o más antígenos de polen modificados con glutaraldehído y adsorbidos en tirosina en el que el método comprende:
 - (i) la modificación del uno o más antígenos de polen con glutaraldehído;
 - (ii) la eliminación del excedente de glutaraldehído utilizando filtración tangencial para formar una solución de polen modificado;
 - 25 (iii) la mezcla de la solución de polen modificado con una solución de la tirosina en un ácido acuoso a la vez de neutralizar la mezcla de las soluciones, para así formar un adsorbato que comprende el polen modificado y la tirosina;
 - (iv) la separación del adsorbato en una solución tampón mediante
30 filtración tangencial para así formar la composición mencionada; y
 - (v) la recuperación de dicha composición;

en el que los pasos (iii) a (v) se realizan en un ambiente estéril y dentro de un sistema cerrado

6. Un método conforme a la reivindicación 1 que comprende la preparación de una composición incluyendo uno o más antígenos de polen modificados con glutaraldehído y adsorbidos en tirosina en el que método comprende:

- (i) la extracción del uno o más antígenos de polen en una solución para formar una solución de extracto de polen;
- (ii) la filtración de la solución de extracto de polen para eliminar los sólidos;
- 10 (iii) la aplicación de filtración tangencial y el aislamiento del retenido que comprende el antígeno de polen;
- (iv) la modificación del uno o más antígenos de polen con glutaraldehído;
- (v) la eliminación del excedente de glutaraldehído utilizando filtración tangencial para formar una solución de polen modificado;
- 15 (vi) la filtración estéril de la solución de polen modificado;
- (vii) la mezcla de la solución de polen modificado con una solución de tirosina en un ácido acuoso a la vez de neutralizar la mezcla de las soluciones, para así formar un adsorbato que comprende el polen modificado y la tirosina;
- 20 (viii) la separación del adsorbato en un tampón mediante filtración tangencial para así formar la composición mencionada; y
- (ix) la recuperación de dicha composición

en el que los pasos (vii) a (ix) se realizan en un ambiente estéril y dentro de un sistema cerrado.

7. Un método conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la composición comprende los antígenos de polen: polen de *Agrostis*, polen de *Alopecurus*, polen de *Anthoxanthum odoratum*, polen de *Arrhenatherum elatius*, polen de *Bromus*, polen de *Cynosurus cristatus*, polen de *Dactylis*, polen de *Festuca*, polen de *Holcus lanatus*, polen de *Lolium*, polen de heno de *Fleo*, polen de *Poa* y polen de centeno cultivado.

8. Un método conforme a la reivindicación 6 o 7 en el que el paso de extracción (i) se realiza utilizando una solución con tampón fenólico de aprox. 2 a aprox. 8°C durante alrededor de 18 horas.
- 5 9. Un método conforme a cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 en el que la eliminación del excedente de glutaraldehído mediante filtración tangencial se realiza utilizando una membrana con un umbral de peso molecular de 5 a 10kDa.
- 10 10. Un método conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la separación del adsorbato que comprende el antígeno y el aminoácido mediante filtración tangencial se realiza utilizando un filtro de acero inoxidable polisinterizado.
11. Un método conforme a la reivindicación 10 en el que el filtro de acero inoxidable polisinterizado tiene un tamaño de poro de 5 μm .
- 15 12. Un método conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el adsorbato que comprende el antígeno y el aminoácido se forma mediante la mezcla del antígeno con el aminoácido en HCl con una molaridad de aprox. 3,8M a la vez de neutralizar la mezcla con NaOH con una molaridad de aprox. 3,2 M.
- 20 13. Un método conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que dicha composición se diluye hasta alcanzar la concentración deseada para su uso parental.
14. Un método conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que se añade un adyuvante a dicha composición.
- 25 15. Un método conforme a la reivindicación 14 en el que el adyuvante es MPL, 3-DMPL o un derivado o una sal de tales.
16. Una composición preparada según el método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-10-13 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 1106802.0 21-04-11 GB	(51) Int Cl: A61K 39/00 (71) Solicitante(s): ALLERGY THERAPEUTICS (UK) LIMITED (72) Inventor(es): SKINNER, Murray; HEWINGS, Simon; PACKER, Duncan y POLAND, Richard. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-11-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 20-04-12 No. de solicitud: PCT/GB2012/050883	(87) Publicación internacional Fecha: 26-10-12 No. publicación: WO 2012/143732 A1
(54) Título: “PROCESO PARA PREPARAR UNA COMPOSICIÓN DE VACUNA”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Un método para preparar una composición que comprende uno o más antígenos adsorbidos en un aminoácido, en el que dicho método comprende:(i) la mezcla de una solución de uno o más antígenos con una solución del aminoácido en un ácido acuoso a la vez de neutralizar la mezcla de las soluciones, para así formar un adsorbato que comprende el uno o más antígenos y el aminoácido; (ii) la separación del adsorbato en una solución tampón mediante filtración tangencial para así formar la composición mencionada; y (iii) la recuperación de dicha composición; en el que los pasos (i) a (iii) se realizan en un ambiente estéril y dentro de un sistema cerrado.

Sector: Biotecnología. Unión de antígenos modificados a amino ácidos, como mecanismo para optimizar la eficacia de una composición de vacuna.

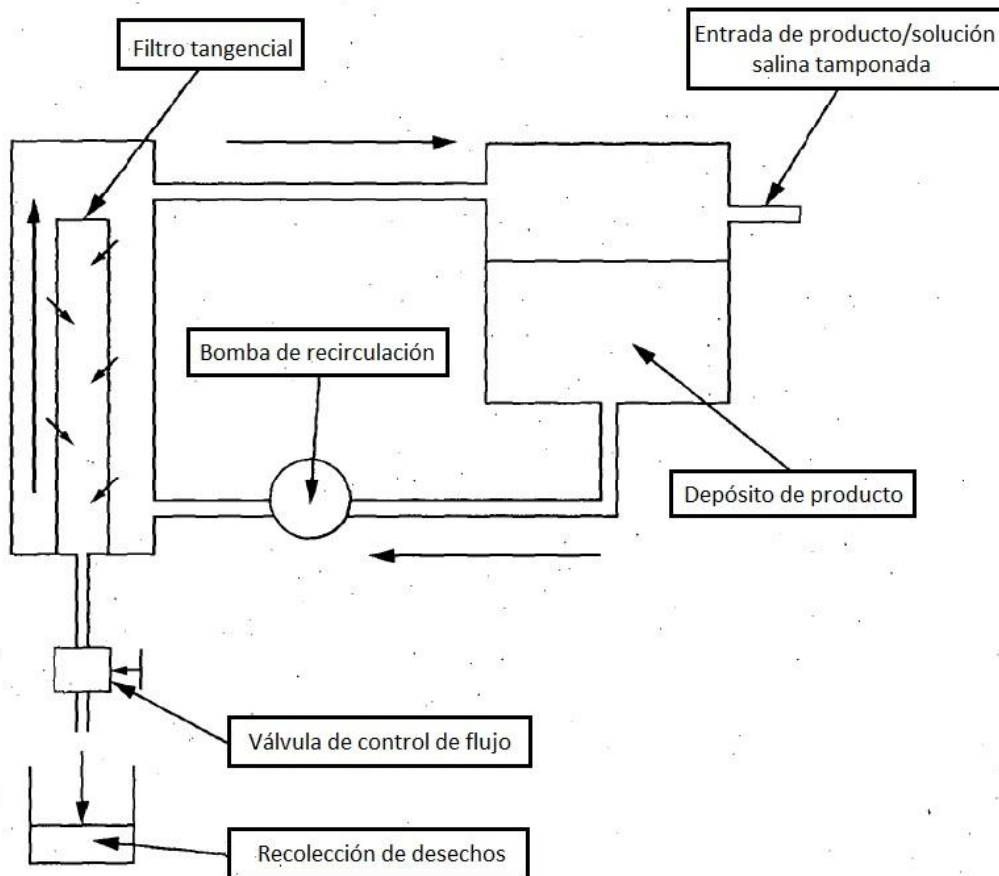


FIG. 1

Filtro de acero inoxidable empleado en la filtración tangencial; la figura muestra el filtro, el alojamiento del filtro (A) y la unidad in-situ (B)

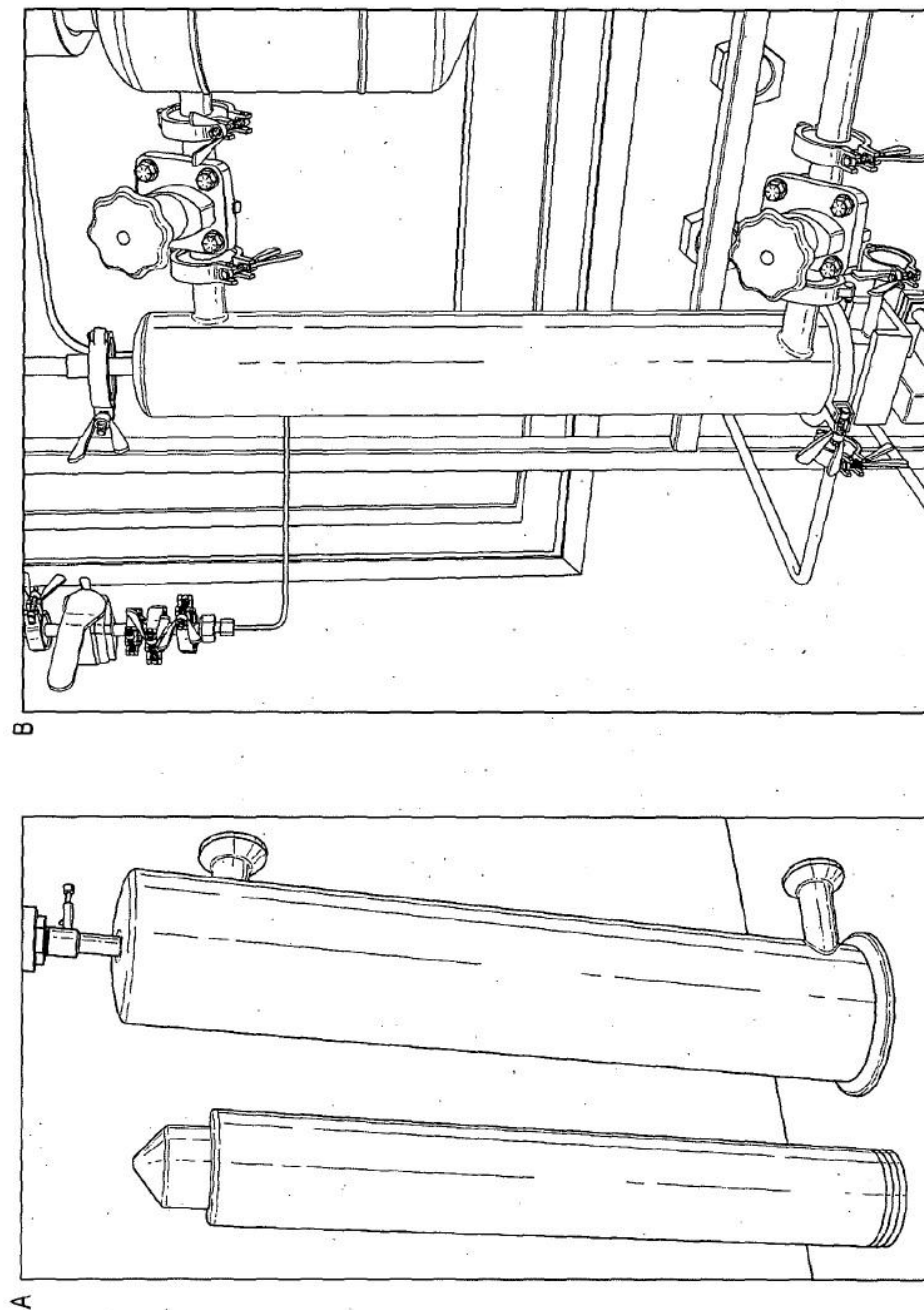


FIG. 2

Extracción y filtración gruesa

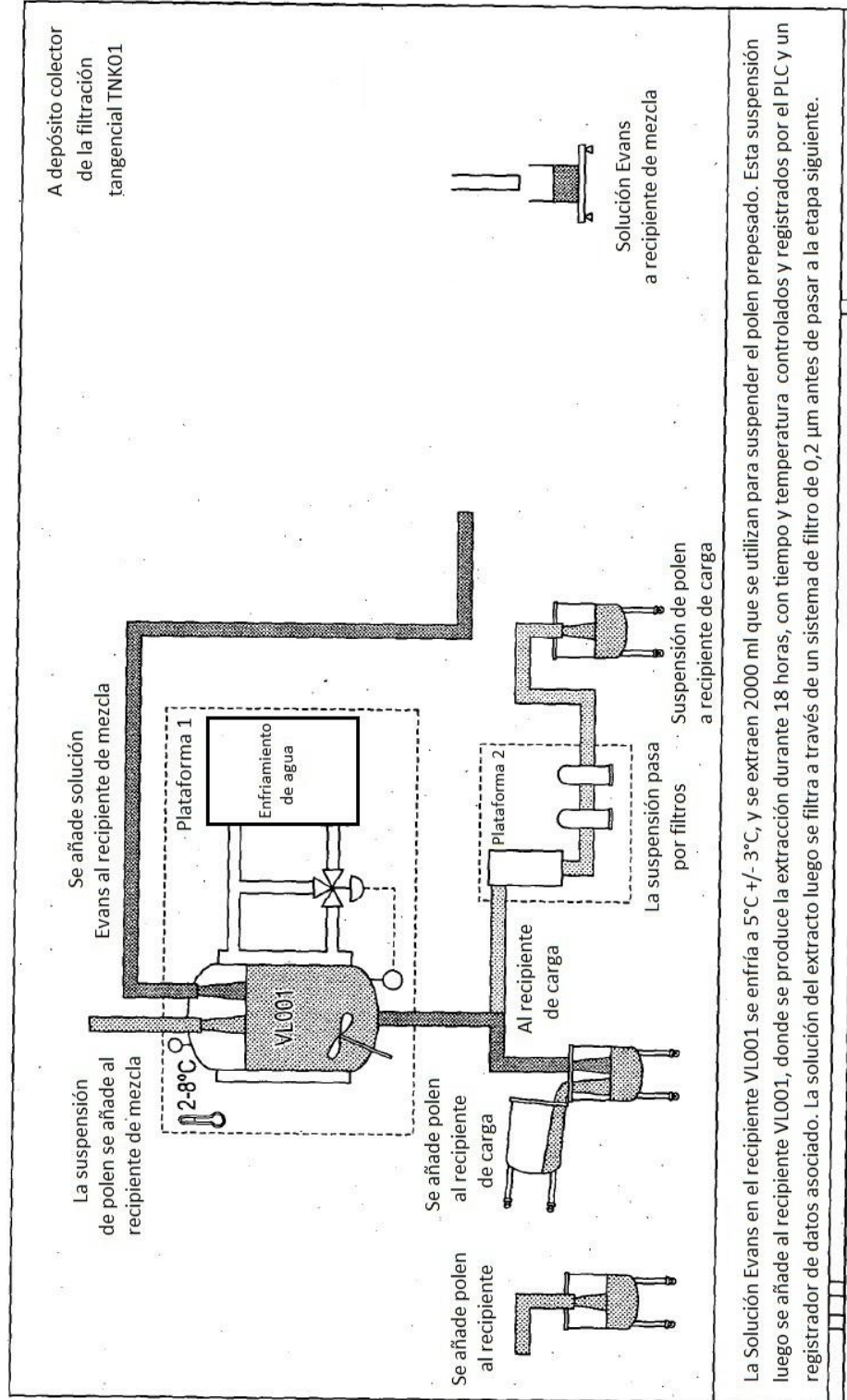


FIG. 3

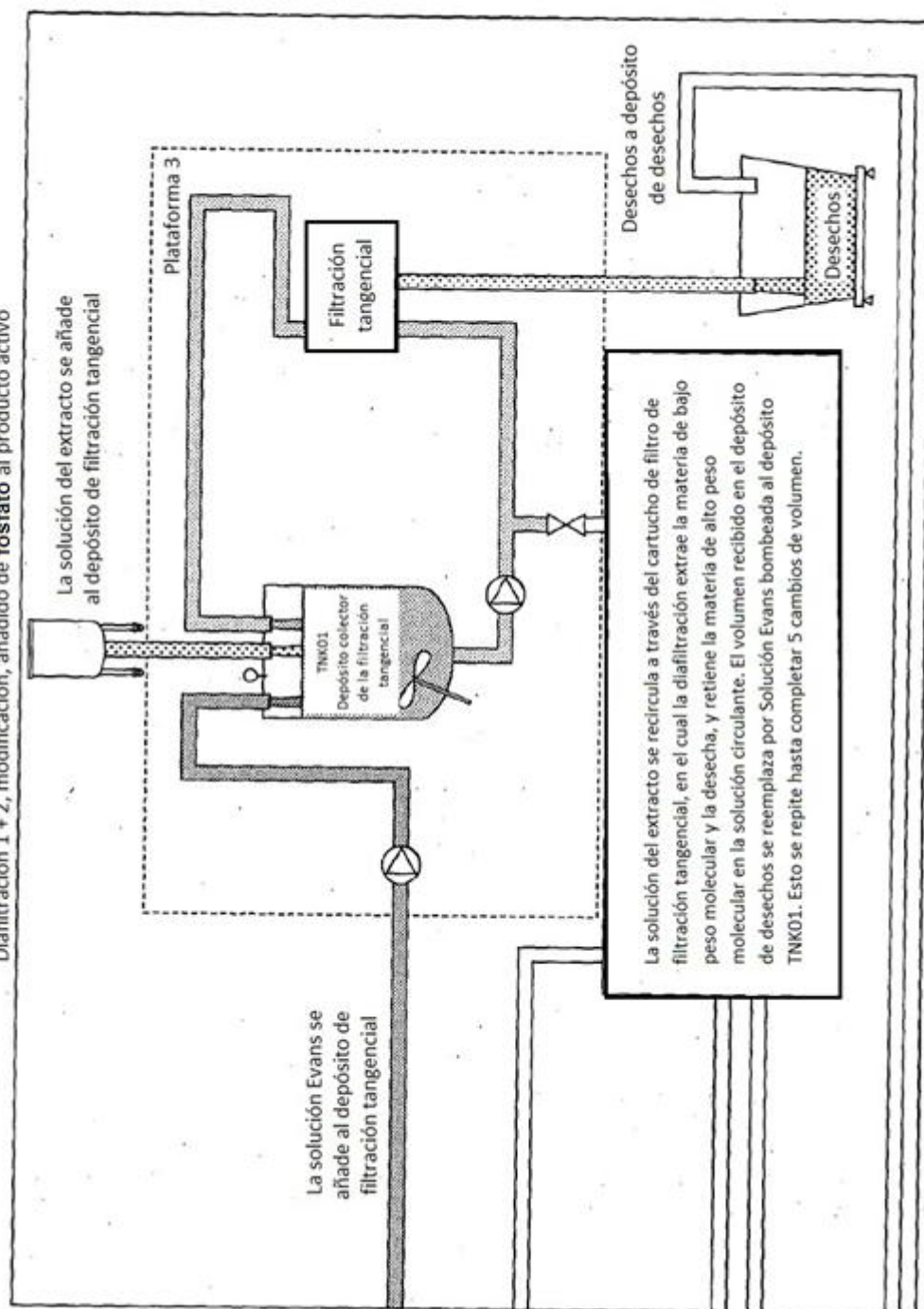


FIG. 4

Diafiltración 1 + 2, modificación, añadido de fosfato al producto activo

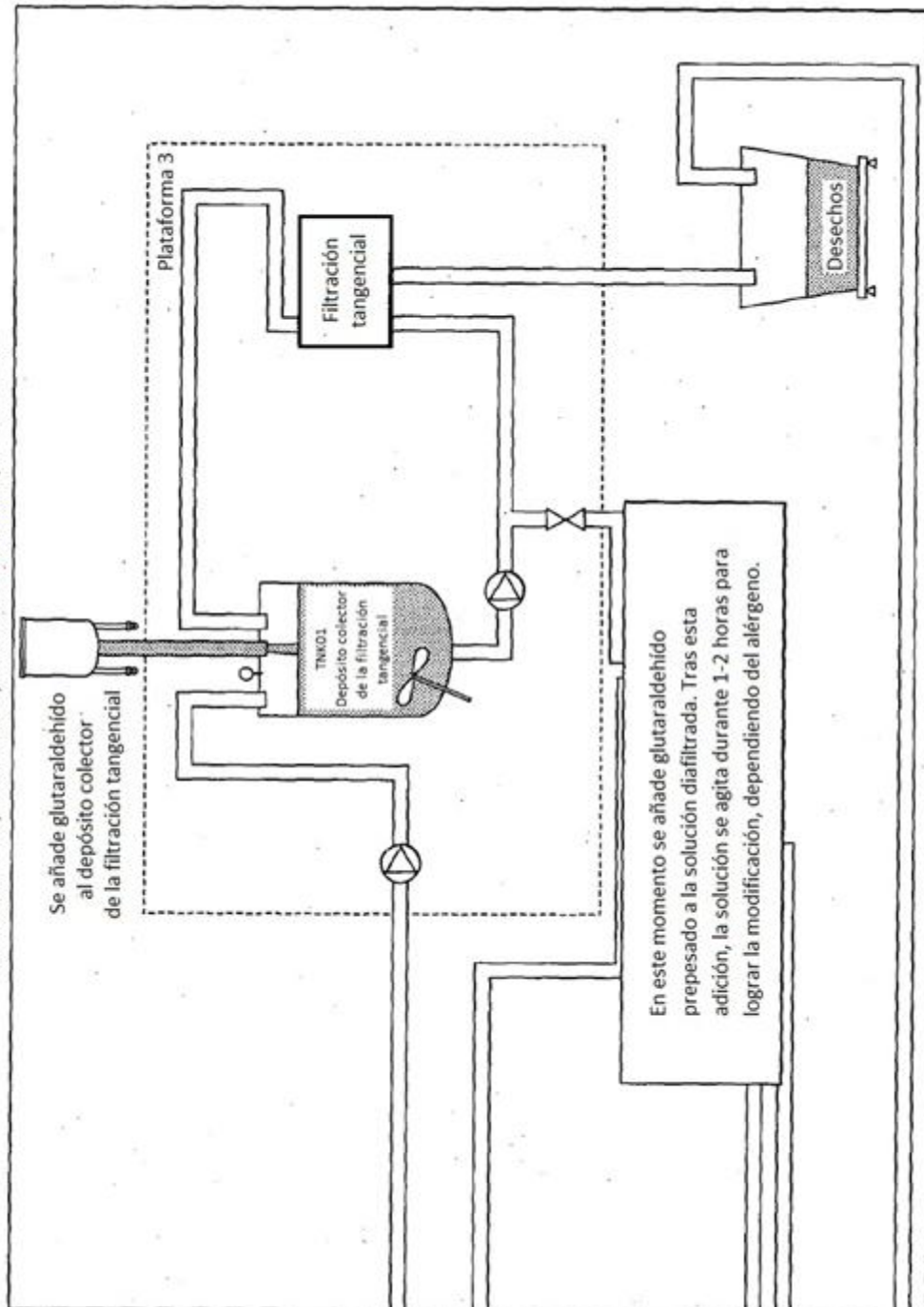


FIG. 5

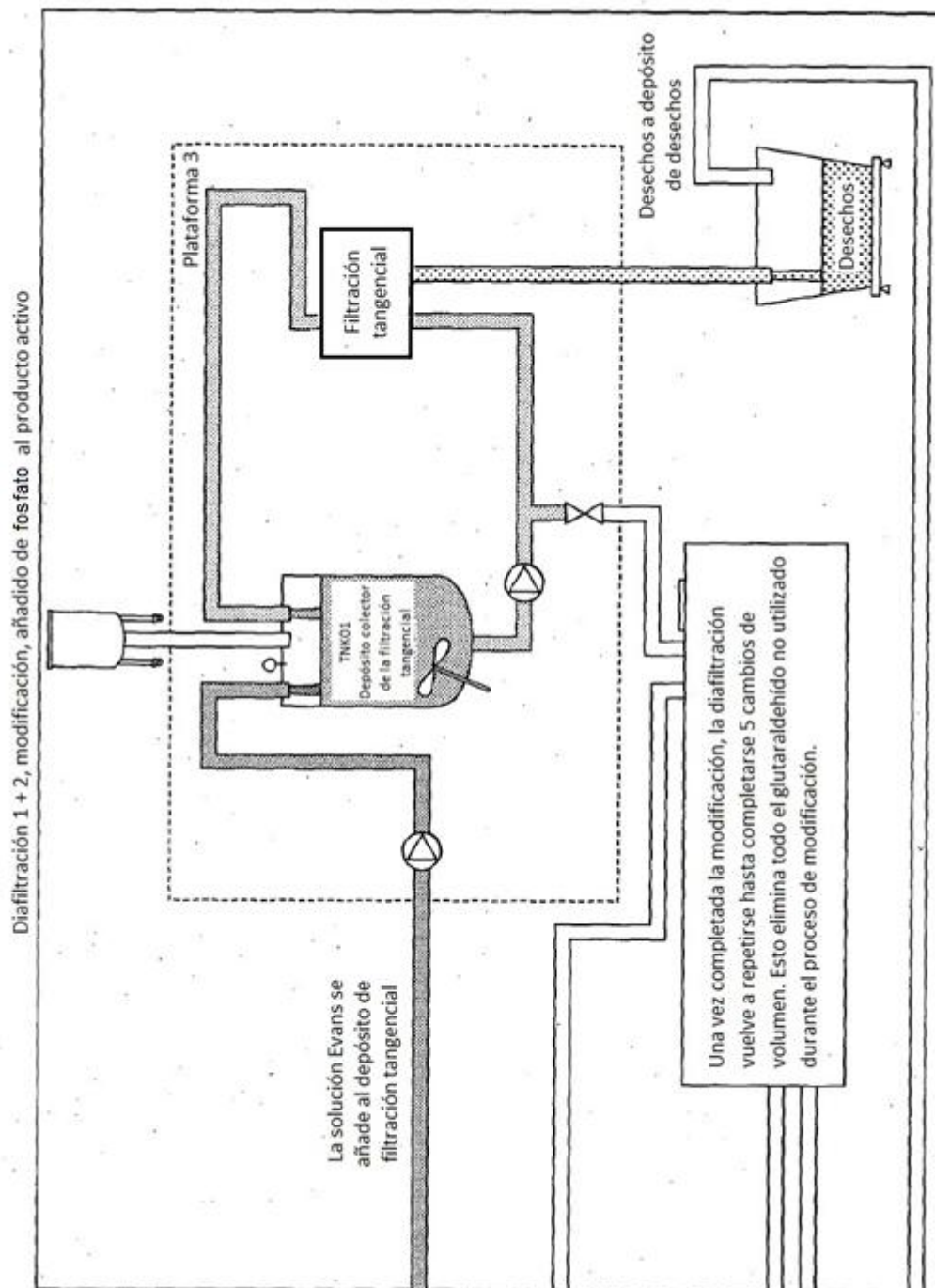


FIG. 6

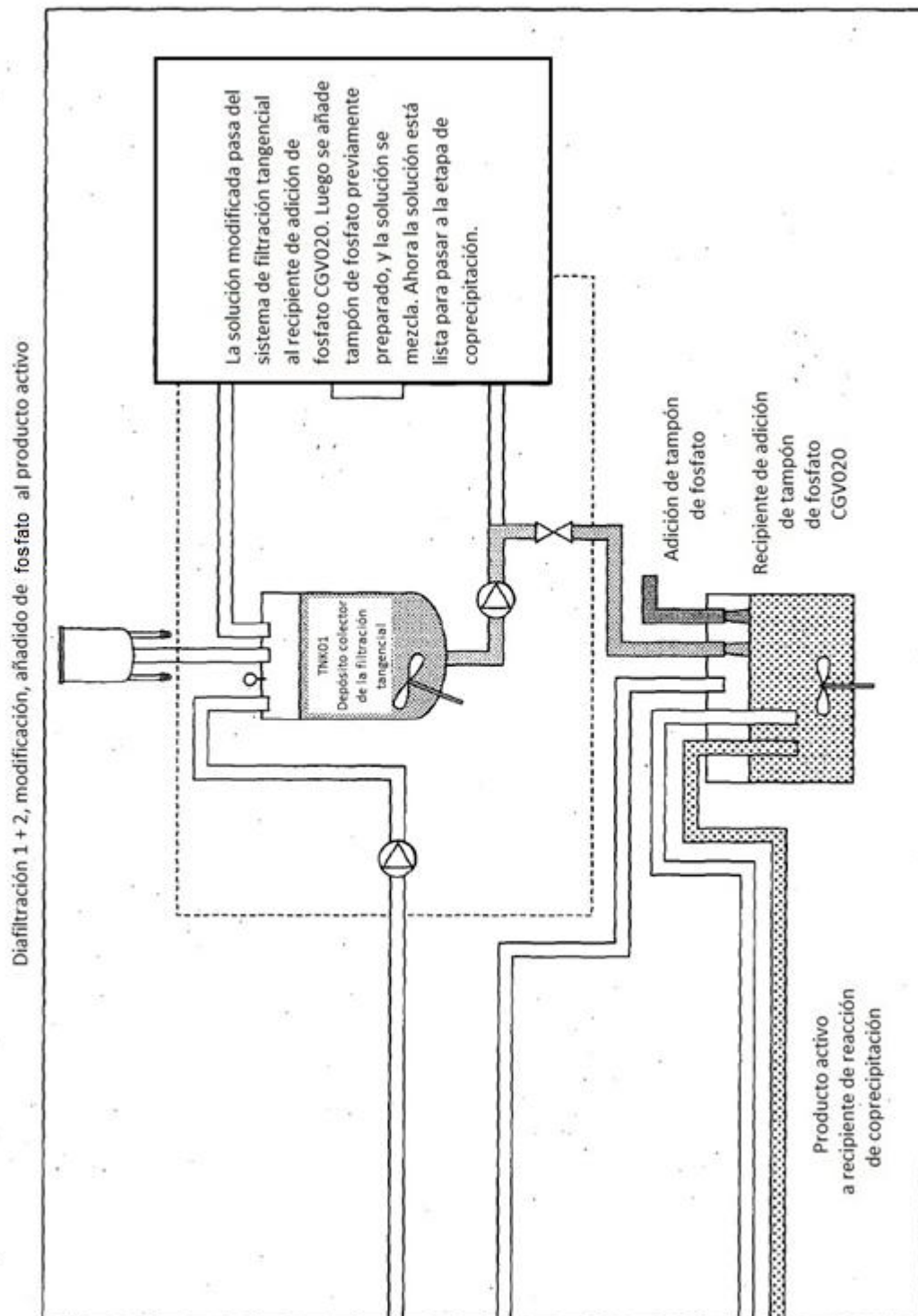


FIG. 7

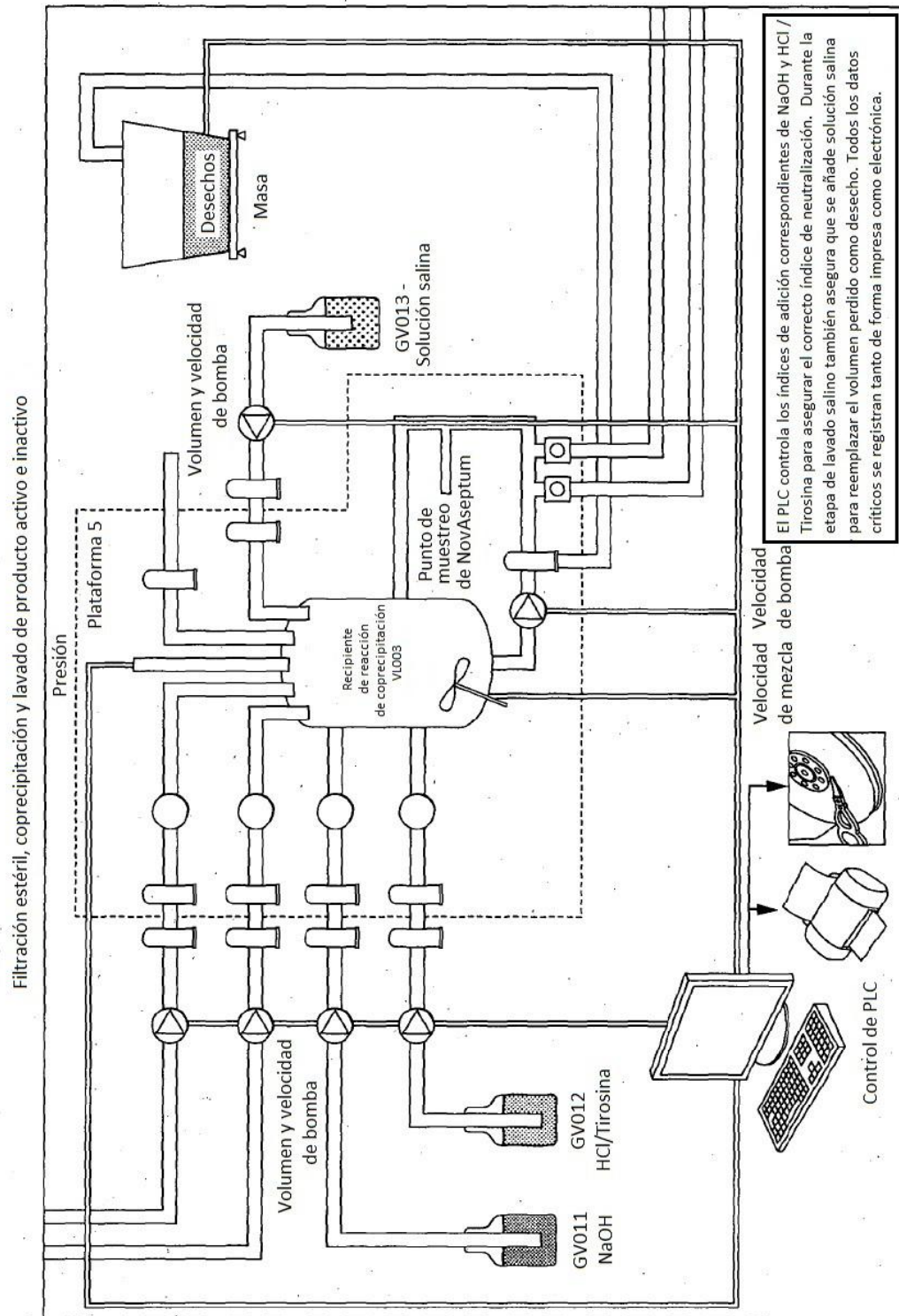


FIG. 8

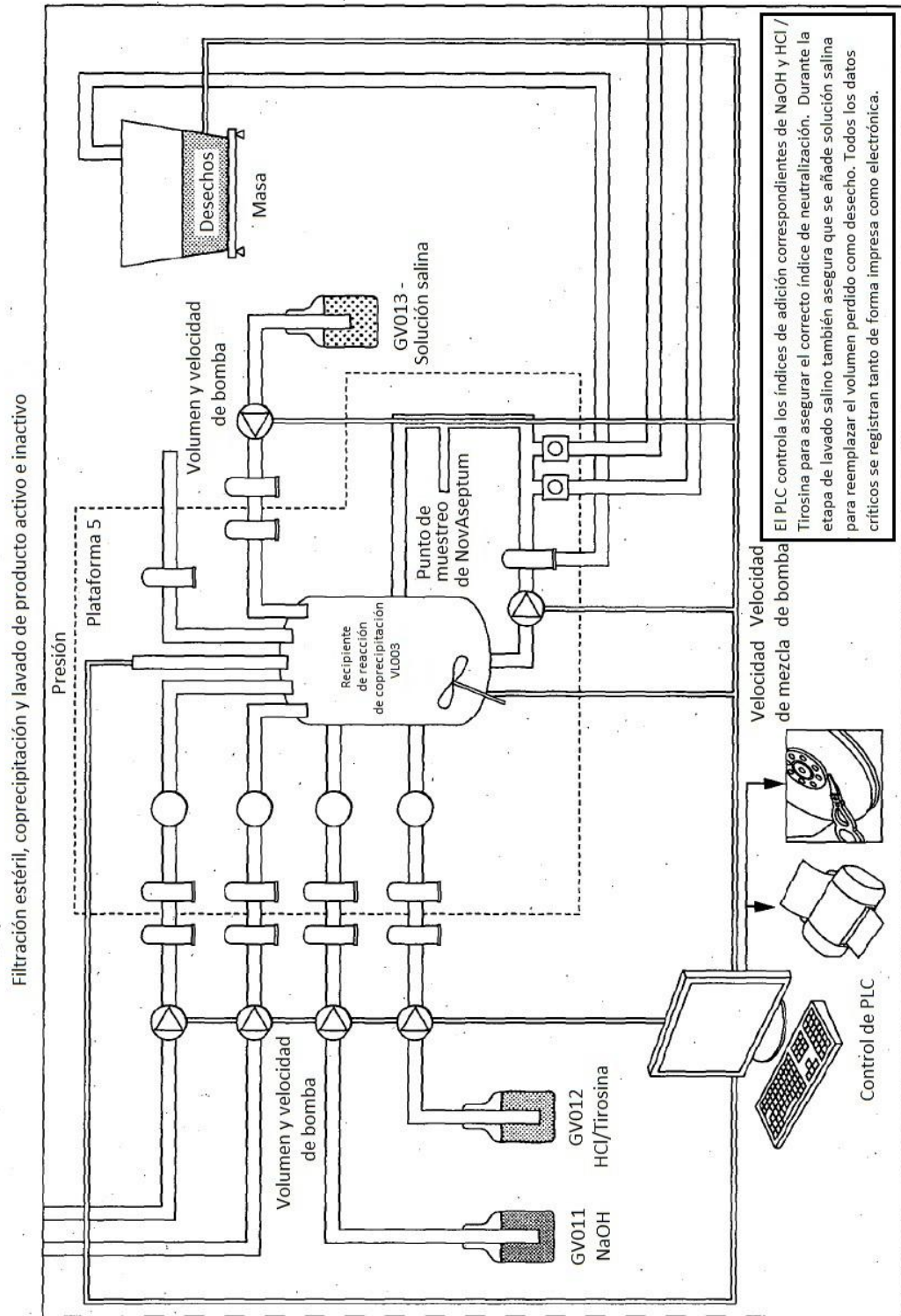


FIG. 8

Filtración estéril, coprecipitación y lavado de producto activo e inactivo

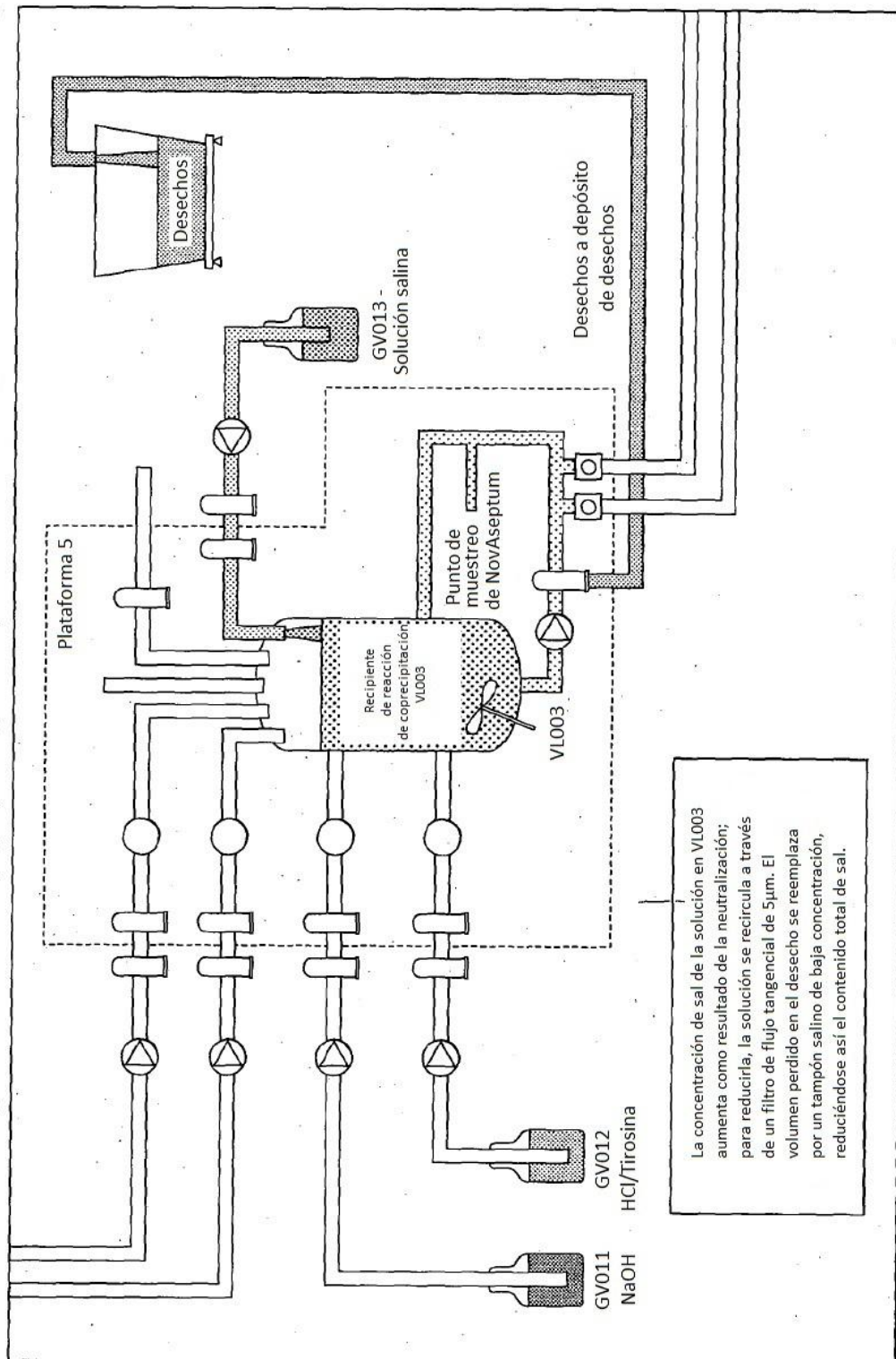


FIG. 9

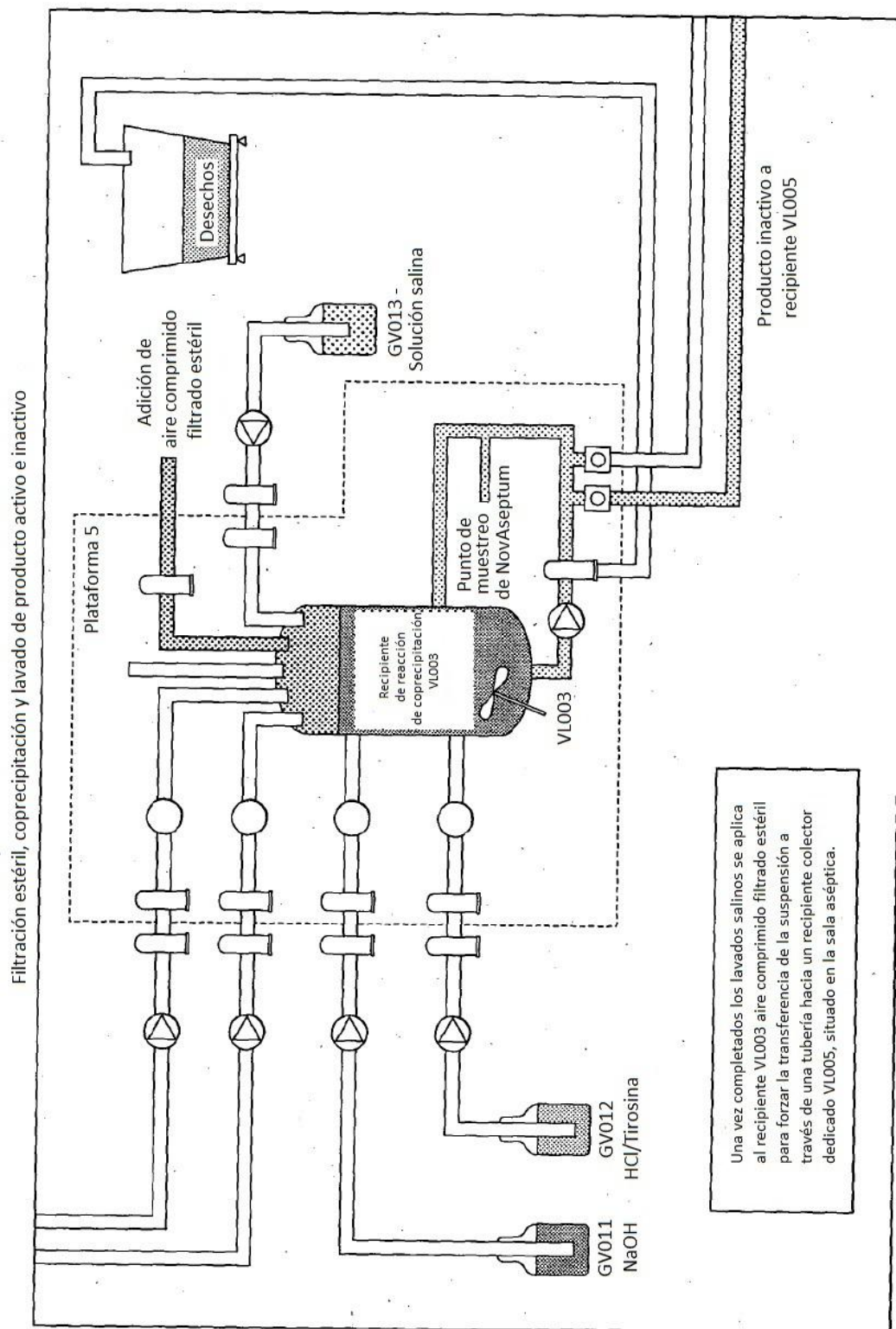


FIG. 10

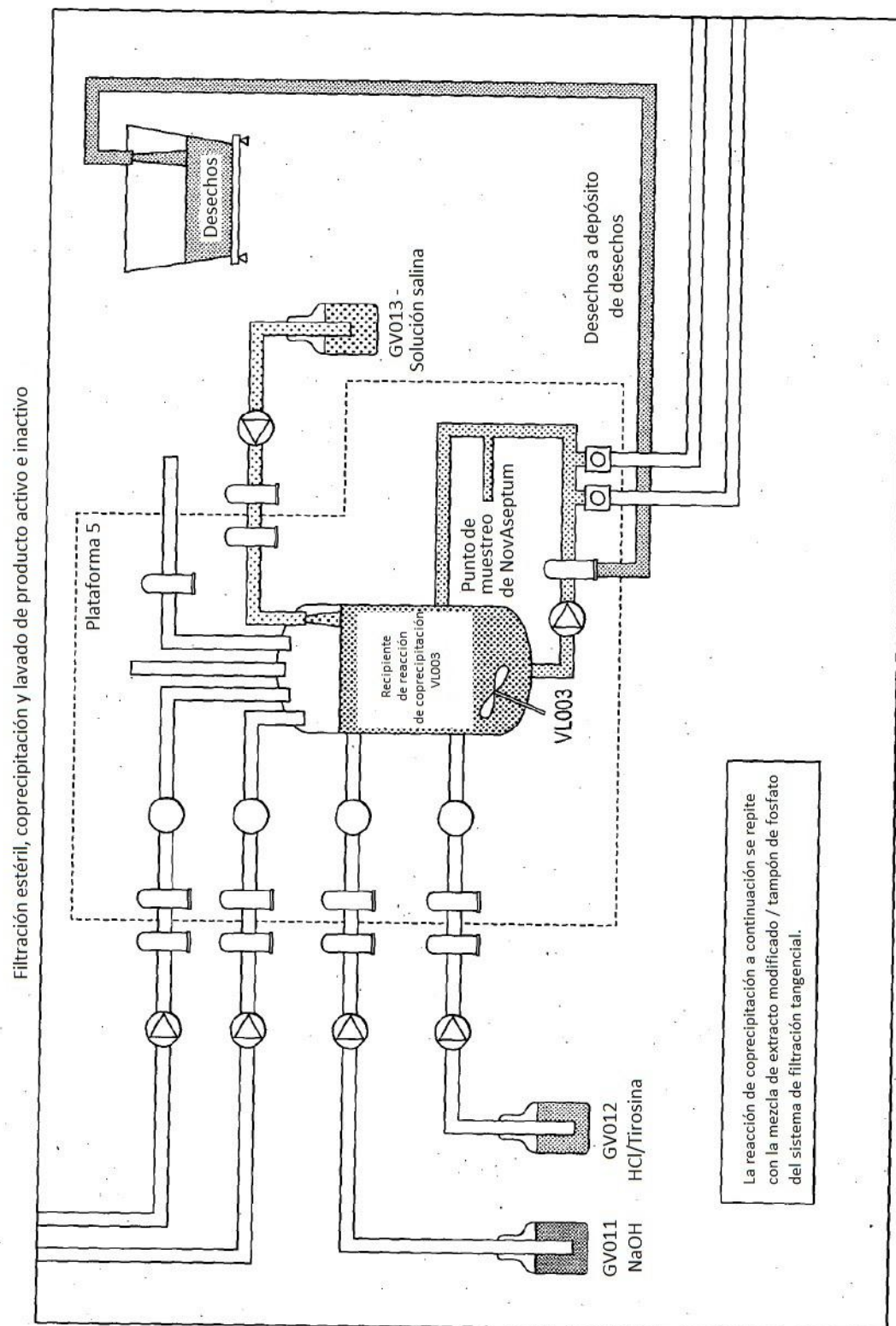


FIG. 11

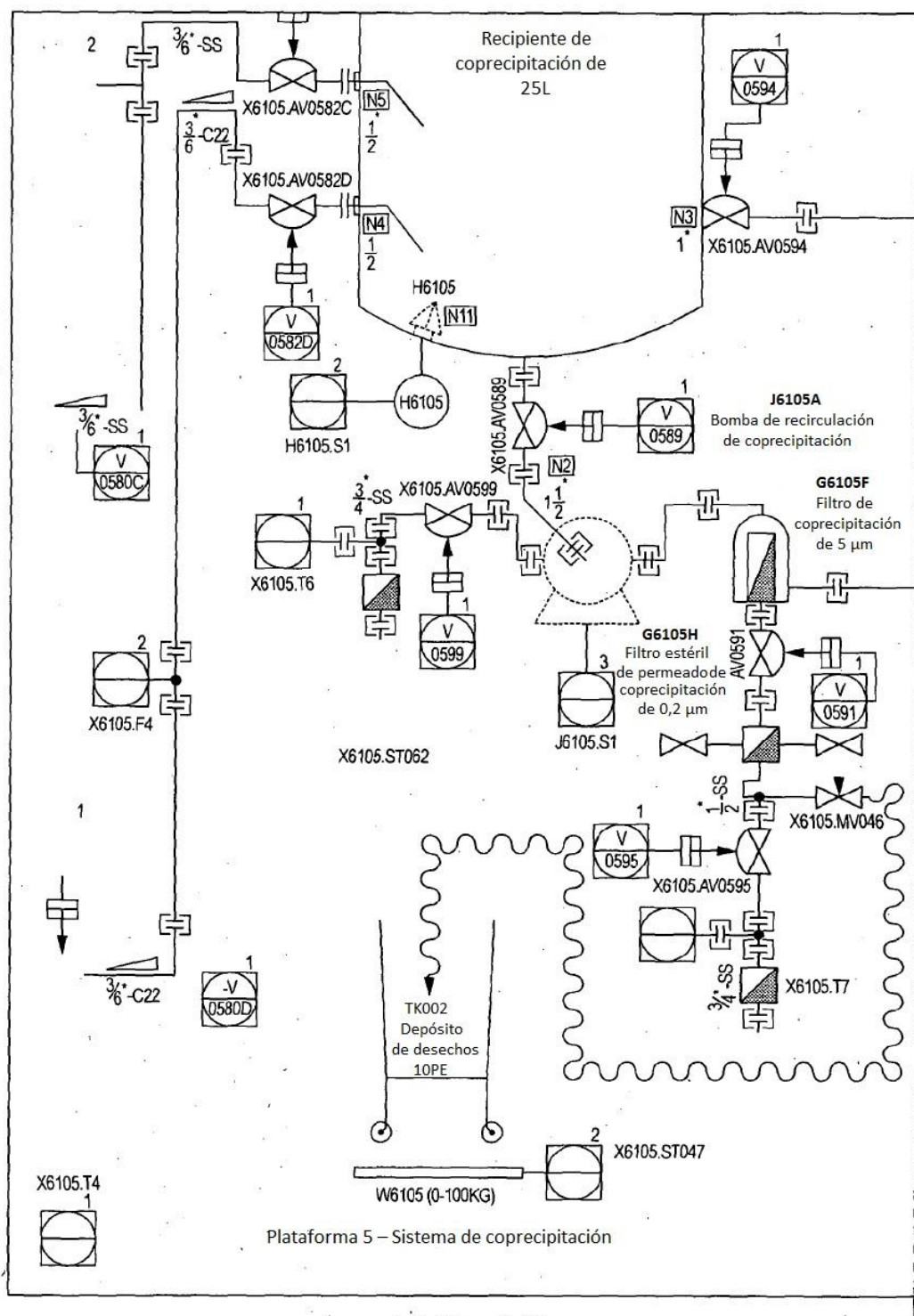


FIG. 12

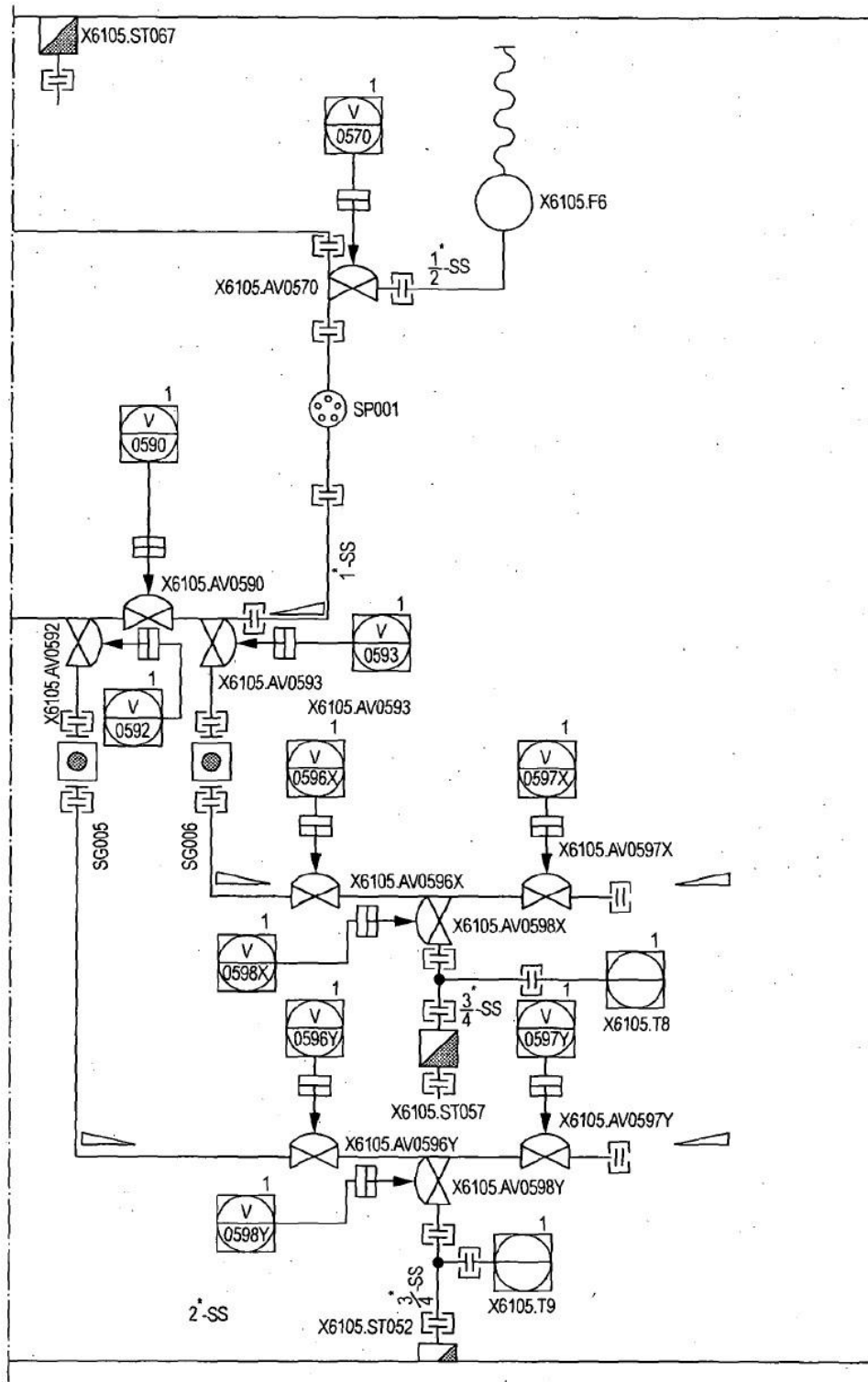


FIG. 12 Cont.

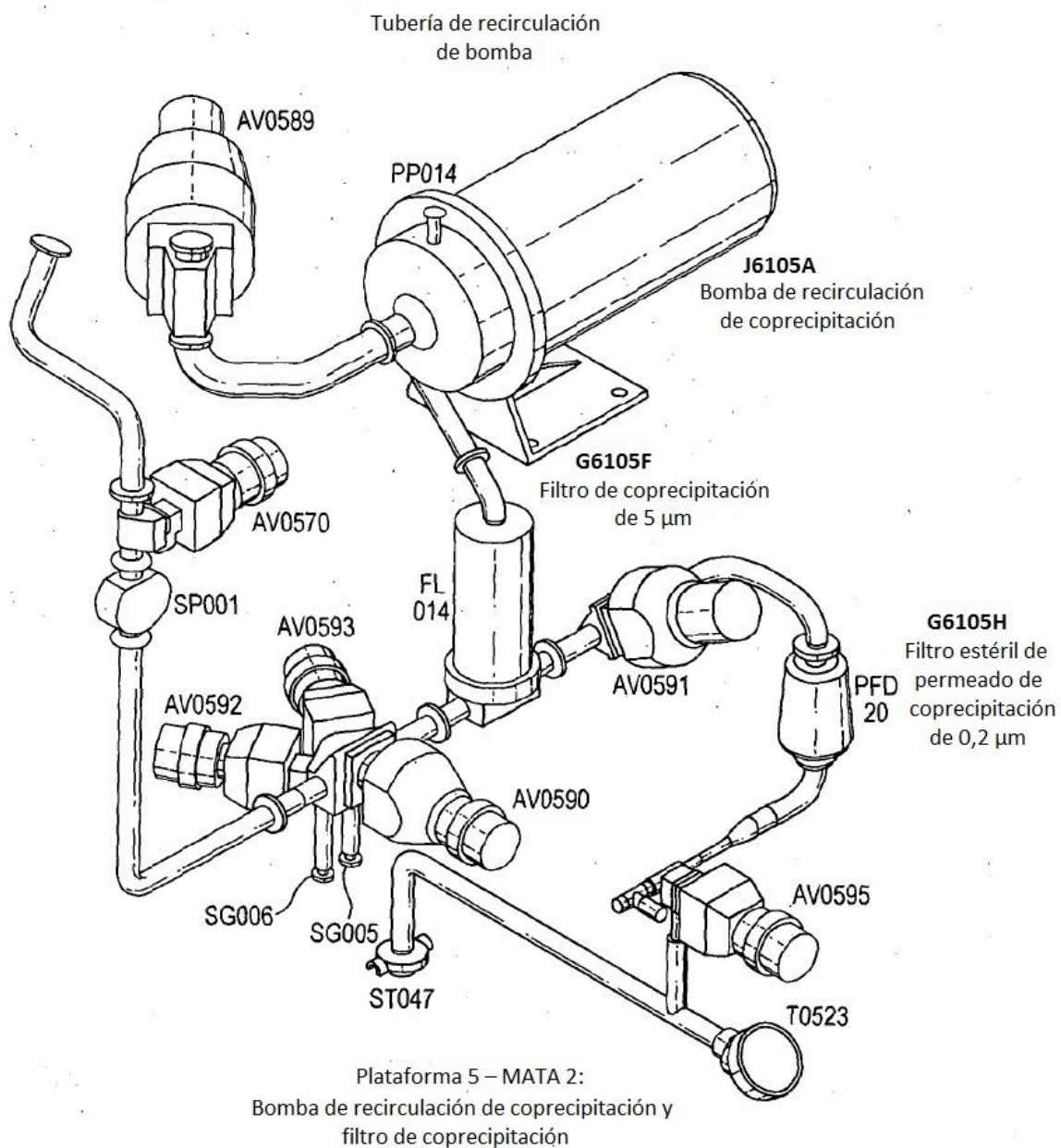


FIG. 13

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43*bis*.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/GB2012/050883

International filing date (day/month/year)
20.04.2012

Priority date (day/month/year)
21.04.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K39/00

Applicant
ALLERGY THERAPEUTICS (UK) LIMITED

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 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and 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") except that 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 66.1*bis*(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 3 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
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Cilensek, Zoran

Telephone No. +49 89 2399-0



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
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing 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.
5. Additional comments:

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	<u>16</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-16</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 98/44947 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; ULRICH JORJ TERRY [US]; WHEELER ALAN WORL) 15 October 1998 (1998-10-15)
- D2 US 4 070 455 A (GREEN GEOFFREY ET AL) 24 January 1978 (1978-01-24)
- D3 EP 0 367 306 A2 (CBF CORP BIOLOG FARMA SA [ES]) 9 May 1990 (1990-05-09)
- D4 I. IBARROLA ET AL: "Biological characterization of glutaraldehyde-modified *Parietaria judaica* pollen extracts", CLINICAL & EXPERIMENTAL ALLERGY, vol. 34, no. 2, 1 February 2004 (2004-02-01), pages 303-309, XP55029013, ISSN: 0954-7894, DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.01859.x

NOVELTY (Art. 33(2) PCT)

D1 discloses a process for the preparation of a pharmaceutical composition, comprising: (a) modifying an allergen by reaction with a cross-linking agent, such as glutaraldehyde; (b) mixing an aqueous solution of the modified allergen with a solution of tyrosine in a strong aqueous acid; (c) neutralising the mixture of solutions, thereby co-precipitating tyrosine and modified allergen; and (d) removing the resulting precipitate by centrifugation or filtration (page 3, lines 1-23; claims 1-5).

D2 discloses a process of preparing finely-divided micro-particles of tyrosine having a water-soluble, glutaraldehyde-treated extract of ragweed pollen as allergen dispersed therein, which process comprises: mixing (a) an aqueous solution of a water-soluble glutaraldehyde-modified ragweed pollen extract with (b) a solution of tyrosine in a strong aqueous acid, and neutralising such mixture of solutions, thereby precipitating the required finely-divided micro-particles of tyrosine containing a water-soluble, glu-

taraldehyde-treated ragweed pollen extract dispersed therein, wherein the precipitate is removed from the solution by centrifugation or filtration (column 3, lines 12-41; claims 1-10).

Claim 16 attempts to define a product, a pharmaceutical composition, according to the process to obtain it. The method of preparation does not impart any apparent limitation to the product. A claim directed to a product according to the process to obtain the same is therefore construed as a claim to the product as such. The composition of claim 16 is thus indistinguishable from the composition disclosed in any of D1 and D2.

The present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT because the subject-matter of claim 16 is not new.

INVENTIVE STEP (Art. 33(3) PCT)

Document D1 is considered to represent the most relevant state of the art. The subject-matter of claim 1 differs in that the tyrosine adsorbed - glutaraldehyde modified antigen precipitate is recovered by cross-flow filtration.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing an alternative method for preparing an antigen composition.

The proposed solutions cannot however be considered as involving an inventive step for the following reasons: the use of cross-flow (tangential) filtration is a standard technical alternative to centrifugation and ultrafiltration, routinely used to harvest pharmaceutical components. For instance D3 discloses the use of cross-flow filtration to separate glutaraldehyde-cross-linked pollen antigen complexes from unreacted components, including glutaraldehyde (column 3, lines 4-31). D4 similarly discloses the use of diafiltration to separate a glutaraldehyde-cross-linked antigen complex from residual unreacted components (page 304, left hand column, paragraph 5 - right hand column, paragraph 1; page 305, right hand column, paragraph 5). The person skilled in the art would have thus made use of this alternative technique designed to the same end, arriving at the claimed solutions, which in the absence of any surprising or unexpected technical effects, would not have required the use of inventive skill.

Similar reasoning would apply if D2 were considered as the closest prior art in lieu of D1.

In view of the above, the present application does not meet the requirements of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1-15 does not involve an inventive step.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2012/143732 A1

(43) International Publication Date
26 October 2012 (26.10.2012)

(51) International Patent Classification:
A61K 39/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2012/050883

(22) International Filing Date:
20 April 2012 (20.04.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1106802.0 21 April 2011 (21.04.2011) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **ALLERGY THERAPEUTICS (UK) LIMITED** [GB/GB];
Dominion Way, Worthing West Sussex BN14 8SA (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SKINNER, Murray** [GB/GB]; c/o Allergy Therapeutics (UK) Limited, Dominion Way, Worthing West Sussex BN14 8SA (GB). **HEWINGS, Simon** [GB/GB]; c/o Allergy Therapeutics (UK) Limited, Dominion Way, Worthing West Sussex BN14 8SA (GB). **PACKER, Duncan** [GB/GB]; c/o Allergy Therapeutics (UK) Limited, Dominion Way, Worthing West Sussex BN14 8SA (GB). **POLAND, Richard** [GB/GB]; c/o Allergy Therapeutics (UK) Limited, Dominion Way, Worthing West Sussex BN14 8SA (GB).

(74) Agent: **O'Brien, Simon**; D Young & Co LLP, 120 Holborn, London EC1N 2DY (GB).

(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, QA, RO, RS, RU, RW, 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.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING VACCINE COMPOSITION

(57) Abstract: A method of preparing a composition comprising one or more antigens adsorbed to an amino acid wherein said method comprises: (i) mixing a solution of one or more antigens with a solution of the amino acid in an aqueous acid whilst neutralising the mixture of solutions, thereby forming an adsorbate comprising the one or more antigens and the amino acid; (ii) separating the adsorbate into a desired buffer by cross-flow filtration thereby forming said composition; and (iii) recovering said composition; wherein steps (i) to (iii) are performed in a sterile environment and within a closed system.



WO 2012/143732 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P038020PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2012/050883	International filing date (<i>day/month/year</i>) 20/04/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 21/04/2011
Applicant ALLERGY THERAPEUTICS (UK) LIMITED		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ 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 No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, 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/GB2012/050883

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/00
ADD.

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/44947 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; ULRICH JORJ TERRY [US]; WHEELER ALAN WORL) 15 October 1998 (1998-10-15)	16
Y	page 3, lines 1-23; claims 1-5 -----	1-15
X	US 4 070 455 A (GREEN GEOFFREY ET AL) 24 January 1978 (1978-01-24)	16
Y	column 3, lines 12-41; claims 1-10 -----	1-15
Y	EP 0 367 306 A2 (CBF CORP BIOLOG FARMA SA [ES]) 9 May 1990 (1990-05-09) column 3, lines 4-31 -----	1-15
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 application or patent 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

6 June 2012

Date of mailing of the international search report

15/06/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cilensek, Zoran

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2012/050883

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	I. IBARROLA ET AL: "Biological characterization of glutaraldehyde-modified Parietaria judaica pollen extracts", CLINICAL & EXPERIMENTAL ALLERGY, vol. 34, no. 2, 1 February 2004 (2004-02-01), pages 303-309, XP55029013, ISSN: 0954-7894, DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.01859.x page 304, left-hand column, paragraph 5 - right-hand column, paragraph 1 page 305, right-hand column, paragraph 5 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2012/050883

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9844947	A1	15-10-1998	AR 011707 A1 30-08-2000
			AT 268607 T 15-06-2004
			AU 729631 B2 08-02-2001
			AU 7216098 A 30-10-1998
			CA 2285928 A1 15-10-1998
			CO 4940482 A1 24-07-2000
			DE 69824405 D1 15-07-2004
			DE 69824405 T2 07-10-2004
			EP 0975364 A1 02-02-2000
			ES 2218819 T3 16-11-2004
			JP 4331798 B2 16-09-2009
			JP 2001519797 A 23-10-2001
			NZ 337580 A 27-04-2001
			PT 975364 E 30-09-2004
			TW I240628 B 01-10-2005
			US 2005123570 A1 09-06-2005
			US 2010183659 A1 22-07-2010
			WO 9844947 A1 15-10-1998
			ZA 9802851 A 04-10-1999

US 4070455	A	24-01-1978	NONE

EP 0367306	A2	09-05-1990	EP 0367306 A2 09-05-1990
			ES 2013359 A6 01-05-1990
			JP 2138130 A 28-05-1990

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-10-13	
(51) Clasificación Internacional: A61K 39/00	
(71) Solicitante(s): ALLERGY THERAPEUTICS (UK) LIMITED	
(72) Inventor(es): SKINNER, Murray; HEWINGS, Simon; PACKER, Duncan y POLAND, Richard.	
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 1106802.0 21-04-11 GB	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-11-13	(87) Publicación internacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 20-04-12 No. de solicitud: PCT/GB2012/050883	Fecha: 26-10-12 No. Publicación: WO 2012/143732 A1
(54) Título: PROCESO PARA PREPARAR UNA COMPOSICIÓN DE VACUNA.	
(57) Resumen - Reivindicación(es): Resumen.- Un método para preparar una composición que comprende uno o más antígenos adsorbidos en un aminoácido, en el que dicho método comprende:(i) la mezcla de una solución de uno o más antígenos con una solución del aminoácido en un ácido acuoso a la vez de neutralizar la mezcla de las soluciones, para así formar un adsorbato que comprende el uno o más antígenos y el aminoácido; (ii) la separación del adsorbato en una solución tampón mediante filtración tangencial para así formar la composición mencionada; y (iii) la recuperación de dicha composición; en el que los pasos (i) a (iii) se realizan en un ambiente estéril y dentro de un sistema cerrado.	
Sector: Biotecnología. Unión de antígenos modificados a amino ácidos, como mecanismo para optimizar la eficacia de una composición de vacuna.	

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-10-13	
(51) Clasificación Internacional: A61K 39/00	
(71) Solicitante(s): ALLERGY THERAPEUTICS (UK) LIMITED	
(72) Inventor(es): SKINNER, Murray; HEWINGS, Simon; PACKER, Duncan y POLAND, Richard.	
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 1106802.0 21-04-11 GB	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-11-13	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 20-04-12 No. de solicitud: PCT/GB2012/050883	Fecha: 26-10-12 No. publicación: WO 2012/143732 A1
(54) Título: PROCESO PARA PREPARAR UNA COMPOSICIÓN DE VACUNA.	