

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Dezember 2004 (16.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/108906 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C12N 1/20**,
C12R 1/01, C12N 15/63

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2004/001180

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juni 2004 (07.06.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 26 189.3 6. Juni 2003 (06.06.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MEDINNOVA GESELLSCHAFT FÜR MEDI-
ZINISCHE INNOVATIONEN AUS AKADEMIS-
CHER FORSCHUNG MBH** [DE/DE]; Biegenstr. 4,
35037 Marburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GOEBEL, Werner**
[DE/DE]; Am Happach 12, 97218 Gerbrunn (DE). **PIL-
GRIM, Sabine** [DE/DE]; In der Ebene 9, 97218 Gerbrunn
(DE). **STRIZKER, Jochen** [DE/DE]; Nopitschstr. 8,
97074 Würzburg (DE). **GENTSCHKEV, Ivaylo** [DE/DE];
Bauweg 5, 97270 Kist (DE). **SCHOEN, Christoph**
[DE/DE]; Zwinger 7, 97080 Würzburg (DE).

(74) Anwälte: **JUNGBLUT, Bernhard** usw.; Albrecht, Lücke
& Jungblut, Gelfertstrasse 56, 14195 Berlin (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 10. Februar 2005

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BACTERIAL CARRIERS FOR NUCLEOTIDE SEQUENCES CODING FOR ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: BAKTERIELLE TRÄGER FÜR NUKLEOTIDSEQUENZEN KODIEREND FÜR WIRKSTOFFE

(57) Abstract: The invention relates to a bacterial microorganism containing a foreign nucleic acid sequence that codes for an active substance. A natural nucleic acid sequence of the bacterium, which codes for expression of a bacterial enzyme is deleted or mutated in the chromosomal DNA microorganism provided that a translation product obtained therefrom is not functional. The invention also relates to cells that are infected with such microorganisms, methods for producing such organisms, and the use thereof, especially for producing pharmaceutical compositions.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft einen bakteriellen Mikroorganismus, enthaltend eine fremde Nukleinsäuresequenz, welche für einen Wirkstoff codiert, wobei in der chromosomalen DNA des Mikroorganismus eine natürliche und für die Expression eines bakteriellen Enzyms codierende Nukleinsäuresequenz des Bakteriums entweder deletiert oder mit der Maßgabe mutiert ist, dass ein hieraus entstehendes Translationsprodukt nicht-funktionell ist. Die Erfindung betrifft des Weiteren Zellen, die mit solchen Mikroorganismen infiziert sind, Verfahren zur Herstellung solcher Organismen sowie deren Verwendung, insbesondere zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen.



WO 2004/108906 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE2004/001180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N1/20 C12R1/01 C12N15/63

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N C12R

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

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

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/48026 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ; GUZMAN CARLOS (DE); DARJI AYUB (DE); GER) 29 October 1998 (1998-10-29) the whole document figure 8	1-20
X	US 5 877 159 A (HONE DAVID M ET AL) 2 March 1999 (1999-03-02) column 8, line 49 - line 64 column 10, line 11 - line 13	1-20
X	WO 99/34007 A (SCHERING AG) 8 July 1999 (1999-07-08) example 1	1-20
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 November 2004

Date of mailing of the international search report

22/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Petri, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE2004/001180

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	THOMPSON R J ET AL: "Pathogenicity and Immunogenicity of a <i>Listeria monocytogenes</i> Strain That Requires D-Alanine for Growth" INFECTION AND IMMUNITY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY. WASHINGTON, US, vol. 66, no. 8, 1998, pages 3552-3561, XP002170925 ISSN: 0019-9567 the whole document figure 9 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE2004/001180

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 14 to 15 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE2004/001180

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9848026	A	29-10-1998	AU 5756298 A	13-11-1998
			CA 2286210 A1	29-10-1998
			WO 9848026 A1	29-10-1998
			EP 0977874 A1	09-02-2000
			JP 2002513287 T	08-05-2002
			US 2003180320 A1	25-09-2003
US 5877159	A	02-03-1999	AU 706104 B2	10-06-1999
			AU 5552796 A	21-11-1996
			CA 2219994 A1	07-11-1996
			EP 0827410 A1	11-03-1998
			JP 11505219 T	18-05-1999
			JP 2003219877 A	05-08-2003
			WO 9634631 A1	07-11-1996
			US 2003153527 A1	14-08-2003
			US 6682729 B1	27-01-2004
WO 9934007	A	08-07-1999	US 6143551 A	07-11-2000
			AU 753888 B2	31-10-2002
			AU 2054799 A	19-07-1999
			BR 9814546 A	10-10-2000
			CA 2317111 A1	08-07-1999
			WO 9934007 A1	08-07-1999
			EP 1042495 A1	11-10-2000
			HU 0100994 A2	30-07-2001
			JP 2002500017 T	08-01-2002
			PL 341530 A1	23-04-2001
			US 2002045587 A1	18-04-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/001180

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C12N1/20 C12R1/01 C12N15/63

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N C12R

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98/48026 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ; GUZMAN CARLOS (DE); DARJI AYUB (DE); GER) 29. Oktober 1998 (1998-10-29) das ganze Dokument Abbildung 8	1-20
X	US 5 877 159 A (HONE DAVID M ET AL) 2. März 1999 (1999-03-02) Spalte 8, Zeile 49 - Zeile 64 Spalte 10, Zeile 11 - Zeile 13	1-20
X	WO 99/34007 A (SCHERING AG) 8. Juli 1999 (1999-07-08) Beispiel 1	1-20
	----- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. November 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/11/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Petri, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/001180

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	THOMPSON R J ET AL: "Pathogenicity and Immunogenicity of a <i>Listeria monocytogenes</i> Strain That Requires D-Alanine for Growth" INFECTION AND IMMUNITY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY. WASHINGTON, US, Bd. 66, Nr. 8, 1998, Seiten 3552-3561, XP002170925 ISSN: 0019-9567 das ganze Dokument Abbildung 9 -----	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2004/001180

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 14-15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/001180

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9848026 A	29-10-1998	AU 5756298 A	13-11-1998
		CA 2286210 A1	29-10-1998
		WO 9848026 A1	29-10-1998
		EP 0977874 A1	09-02-2000
		JP 2002513287 T	08-05-2002
		US 2003180320 A1	25-09-2003
US 5877159 A	02-03-1999	AU 706104 B2	10-06-1999
		AU 5552796 A	21-11-1996
		CA 2219994 A1	07-11-1996
		EP 0827410 A1	11-03-1998
		JP 11505219 T	18-05-1999
		JP 2003219877 A	05-08-2003
		WO 9634631 A1	07-11-1996
		US 2003153527 A1	14-08-2003
WO 9934007 A	08-07-1999	US 6682729 B1	27-01-2004
		US 6143551 A	07-11-2000
		AU 753888 B2	31-10-2002
		AU 2054799 A	19-07-1999
		BR 9814546 A	10-10-2000
		CA 2317111 A1	08-07-1999
		WO 9934007 A1	08-07-1999
		EP 1042495 A1	11-10-2000
		HU 0100994 A2	30-07-2001
		JP 2002500017 T	08-01-2002
		PL 341530 A1	23-04-2001
		US 2002045587 A1	18-04-2002