



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 39/118	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/01832 (43) Date de publication internationale: 4 février 1993 (04.02.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/EP92/01637 (22) Date de dépôt international: 22 juillet 1992 (22.07.92) (30) Données relatives à la priorité: 2227/91-8 25 juillet 1991 (25.07.91) CH (71)(72) Déposants et inventeurs: LIOTET, Serge [FR/FR]; 108, rue S.-Maur, F-75011 Paris (FR). CATALAN, François [FR/FR]; 6, rue de l'Olive, F-75018 Paris (FR). GOUCHET, Franck [FR/FR]; 8, allée des Chasseurs, F-45450 Donnery (FR). (74) Mandataire: VUILLE, Roman; Debiopharm S.A., Case Postale 82, CH-1000 Lausanne 9 (CH).		(81) Etats désignés: BR, CA, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
(54) Title: VACCINE COMPOSITION (54) Titre: COMPOSITION VACCINALE (57) Abstract A composition for preventing chlamydial abortions in livestock, particularly <i>Chlamydia psittaci</i> abortions in sheep, by oral antigenic stimulation. The composition includes, as the immunogenic factor, at least one of serotypes A to L of the species <i>Chlamydia trachomatis</i> , particularly freeze-dried bacteria. (57) Abrégé La composition est destinée à la prophylaxie par stimulation antigénique orale d'avortements chlamydiosiques chez les animaux d'élevage, en particulier les avortements à <i>Chlamydia psittaci</i> chez les ovins. La composition comprend, à titre de facteur immunogène, au moins un des sérotypes A à L de l'espèce <i>Chlamydia trachomatis</i> , plus particulièrement des bactéries lyophilisées.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	MI	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse			SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	KR	République de Corée	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LI	Liechtenstein	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LK	Sri Lanka	TG	Togo
DE	Allemagne	LU	Luxembourg	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MC	Monaco		
ES	Espagne	MG	Madagascar		

Composition vaccinale

L'invention a pour objet une composition vaccinale, plus particulièrement une composition destinée à la prophylaxie, par stimulation antigénique orale, des avortements chlamydiosiques chez les animaux d'élevage.

On sait depuis plusieurs années déjà que les avortements épizotiques chez les animaux d'élevage tels les ovins sont consécutifs à une infection bactérienne, plus particulièrement des bactéries de l'espèce *Chlamydia psittaci*.

Sur de telles bases, divers auteurs ont proposé la préparation de vaccins appropriés à base de bactéries du type *Chlamydia psittaci* tuées ou tout au moins convenablement atténuées. On a proposé par exemple (FR-A-2.507.479) des vaccins se composant de suspensions inactivées de sacs vitellins d'embryons de poulets infectés, de l'espèce pathogène, *Chlamydia psittaci*, avec addition d'un adjuvant adéquat. D'autres (GB-A-2.092.443), ont proposé des vaccins à base de suspensions aqueuses, inactivées au formaldéhyde, de corps élémentaires de l'espèce *Chlamydia psittaci* cultivés sur fibroblastes. Dans un cas comme dans l'autre, de telles compositions sont destinées à une administration par voie parentérale, intramusculaire ou sous-cutanée de préférence.

Chlamydia psittaci étant fortement pathogène pour les espèces animales considérées, l'emploi de bactéries atténuées ou encore mieux tuées est indispensable à la réalisation de vaccins appropriés. Cependant, l'inconvénient de vaccins à base de bactéries atténuées réside dans leur faible pouvoir immunogène, l'immunité insuffisante qu'ils confèrent aux animaux à protéger et, parfois, la difficulté d'administration de la composition étant donné la nature huileuse des adjuvants utilisés. De plus, la propagation des bactéries pathogènes sur sacs vitellins embryonnaires ou sur membranes foétales de mammifères est une technique onéreuse et difficile à standardiser.

- 2 -

Pour ce qui est des vaccins à base de *Chlamydia psittaci* tuées, la littérature ne donne aucune information précise, mais les connaissances actuelles laissent à penser que dans de tels cas il y a perte du pouvoir immunogène aussi bien que du pouvoir pathogène. On constate ainsi que l'homme du métier est à ce jour dépourvu de moyens prophylactiques efficaces et sûrs d'emploi pour lutter contre les avortements chlamydiosiques des animaux d'élevage.

L'invention permet de surmonter avantageusement les inconvénients des vaccins connus à ce jour dans ce domaine. La dite invention est notamment basée sur le fait que, contrairement à toute attente, l'immunisation au moyen de germes de l'espèce *Chlamydia trachomatis* protège efficacement contre une infection à *psittaci* : cette immunisation croisée n'a jamais été observée pour de telles bactéries, en particulier sur les espèces animales retenues. L'invention a en outre pour mérite l'administration aux animaux d'élevage de bactéries non pathogènes pour ceux-ci, à savoir *C. trachomatis* qui, dans les conditions d'administration, présentent cependant un pouvoir immunogène suffisant, aussi bien tuées que vivantes. Enfin, la dite invention propose une composition vaccinale permettant la stimulation antigénique orale, une voie particulièrement intéressante encore non explorée chez les espèces animales considérées.

L'invention se rapporte plus précisément à une composition vaccinale destinée à la prophylaxie, par stimulation antigénique orale, des avortements chlamydiosiques chez les animaux d'élevage contenant à titre de principe immunogène un ou plusieurs sérotypes de l'espèce *Chlamydia trachomatis*.

Par avortements chlamydiosiques, on entend plus particulièrement les avortements à *psittaci*, notamment chez les ovins où cette affection entraîne des pertes considérables dans le cheptel. De façon surprenante, on a

- 3 -

observé de bons résultats en partant de germes pathogènes humains de sérotype A à C (*C. trachomatis*, responsable du trachome), ou D à K (*C. trachomatis*, responsable d'affections oculo- ou urogénitales humaines) ou encore L (*C. trachomatis*, responsable de la lymphogranulomatose), utilisant aussi bien un sérotype isolé, le sérotype D par exemple, qu'un mélange de plusieurs sérotypes. Il revient à l'homme du métier de sélectionner le ou les sérotypes les plus appropriés.

Etant donné leur absence de pouvoir pathogène pour les espèces animales considérées, les germes *C. trachomatis* peuvent entrer dans la composition vaccinale sous forme vivante ou tuée, toutes deux conservant un pouvoir immunogène suffisant. S'agissant de germes *C. trachomatis* tués, d'emploi nettement plus aisé, il a été observé, de façon surprenante, que les germes lyophilisés étaient en fait des germes tués ayant conservé tout leur pouvoir immunogène.

Selon l'invention, la composition vaccinale peut avantageusement contenir un diluant ou excipient inerte pharmaceutiquement acceptable et, le cas échéant, un adjuvant ou stimulant immunologique adéquat, ou encore un adjuvant stimulant l'activité des macrophages. Une telle énumération n'est cependant pas exhaustive.

La composition selon l'invention s'administre par voie orale; elle peut se présenter sous toute forme galénique appropriée, par exemple sous la forme de suspension de bactéries vivantes ou de leur lyophilisat, sous une forme galénique gastro-résistante telle une gélule ou un comprimé gastro-résistant, sous forme de pastille ou de comprimé autocollant à faire fondre dans la bouche ou encore sous forme de microsphères, nanosphères, microcapsules ou nanocapsules biodégradables, ou encore sous forme de vésicules lipidiques ou de liposomes. Il est du ressort de

- 4 -

l'homme du métier de déterminer la forme galénique la plus adéquate, en fonction de l'espèce animale concernée, en particulier de son tractus digestif.

Pour obtenir l'immunisation souhaitée, il convient d'administrer la composition de manière répétée, sur une période de 15 à 30 jours et d'effectuer un rappel après 3 mois, le cas échéant. Par exemple, on peut administrer la dose prescrite à J₁, J₂, J₃ puis à J₁₅, J₁₆ et J₁₇ et effectuer ensuite un rappel à 90 jours, ou encore à J₁, J₁₅ et J₃₀, les rappels subséquents étant également effectués à J₉₀. Bien entendu, tout autre rythme d'administration peut être envisagé, tenant compte notamment des période de rut, de gestation ou de mise bas des espèces animales concernées.

L'efficacité de compositions conformes à l'invention peut être illustrée comme suit. Cette illustration n'est en aucun cas limitative.

a. Mise en évidence du pouvoir immunogène de germes
Chlamydia trachomatis lyophilisée (lapin)

a.1 On a préparé une suspension antigénique à partir de culture de *C. trachomatis* sérotype D en procédant comme suit : les antigènes sont obtenus en culture de *Chlamydia* sur cellules McCOY ou HELA 229, et comportent un mélange de corps réticulés et de corps élémentaires. Ces cellules sont remises en suspension et ultrasoniquées ou séparées par tout autre système mécanique.

Les anticorps ont été recherchés et dosés dans le sang des lapins à partir du 8ème jour après administration orale de la suspension antigénique, l'absence d'anticorps ayant été vérifiée avant toute injection. Les anticorps se positivent dès le 8ème jour à un titre faible dans le sérum (1/4 à 1/8) et se précisent franchement dès le 15ème jour (3ème détermination : J₁, J₈, J₁₅).

- 5 -

Le tableau suivant donne les titres observés pour cinq lapins répartis dans des cages 114, 115, 116, 117, et 119, en fonction du temps écoulé depuis l'immunisation

LAPIN	114	115	116	117	119
avant immunisation	0	0	0	0	0
J12	1/16	1/256	1/128	1/16	1/4
J30	1/2048	1/32768	1/16384	1/8192	1/1024
J120	1/4096	1/8192	1/1024	*	*

* : Titrage non effectué

On a ainsi pu observer que l'ingestion sur trois jours consécutivement, à deux reprises, de particules chlamydiennes vivantes entraîne chez le lapin l'apparition d'anticorps spécifiques à un titre élevé dans le sérum sanguin prélevé.

a.2 On a préparé séparément deux suspensions antigéniques à partir d'une culture de C. trachomatis sérotype D conformément au processus décrit sous a.1.

La première suspension, contenant les germes vivants, a été utilisée telle que pour l'expérimentation. La seconde suspension a été soumise à lyophilisation, ce qui a conduit à l'obtention de germes tués comme l'ont confirmé des essais de culture subséquents.

La mise en évidence de l'apparition d'anticorps a été effectuée en parallèle sur deux groupes de 5 lapins chacun,

- 6 -

l'un recevant les germes vivants, l'autre les germes lyophilisés. L'administration des antigènes Chlamydia a été effectuée par tubage gastrique comme précédemment et les prélèvements de sérum ont été pratiqués à J₀, J₇, J₁₄, J₂₁ et J₂₈.

Selon la technique du Western-Blot, les échantillons de sérum prélevés comme ci-dessus, montrent l'apparition d'anticorps anti-Chlamydia à partir de J₁₄, ceux-ci atteignant un maximum de variété à J₂₁. L'expérimentation permet en outre de préciser que les résultats sont identiques, qu'ils soient obtenus à partir de germes vivants ou lyophilisé, tant du point de vue quantitatif que qualitatif.

**b. Mise en évidence du pouvoir immunogène de
Chlamydia trachomatis chez la brebis**

b.1 Recherche de l'effet-dose

Pour cette expérimentation préalable, on a recruté 30 brebis d'environ 10 mois, de race rustique, exemptes d'anticorps anti-Chlamydia (tolérance jusqu'à un taux de dilution de 1/32).

Sur chacune des brebis, on a ensuite procédé à la pose d'une canule duodénale, en procédant selon les techniques usuelles en expérimentation vétérinaire.

La composition vaccinale de base consiste en une suspension de germes Chlamydia trachomatis sérotype D lyophilisés, de concentration initiale 10⁸/ml. Par dilutions successives, on a préparé diverses doses de références, allant de 10⁸ à 10³/ml, chacune de ces dilutions étant administrée à un groupe de 3 brebis.

La vaccination proprement dite s'effectue par injection de la suspension directement dans la canule duodénale, de sorte que la totalité de la suspension passe dans la

- 7 -

circulation duodénale. La vaccination a été effectuée à J₁, J₂, J₃ suivis de J₁₅, J₁₆ et J₁₇, J₁ étant le premier jour de la manipulation.

Des prélèvements ont été effectués sur les brebis testées comme sur les brebis témoins, respectivement à J₁, J₇, J₁₄, J₂₁ et J₂₈. Les prélèvements furent de 2 ordres : sérum sanguin et mucus vaginal.

Sur la base des résultats observés, on a déterminé la dose vaccinante optimale, pour la voie d'administration retenue, à env. 10⁶ germes / ml. Elle sera utilisée pour les expérimentations décrites ci-après.

c. Mise en évidence d'une protection immunologique anti-Chlamydia psittaci chez la brebis

c.1 Préparation et sélection des brebis

7 brebis gestantes, de race rustique, ont été retenues pour expérimentation. 5 d'entre elles ont été vaccinées à l'aide de Chlamydia trachomatis lyophilisés par voie duodénale, selon la méthode décrite sous b.1.

Les dites brebis se répartissent comme suit :

Brebis no	C. tracomatis Germes/ml	Anti-corps sérum
64R	104	1/16
65R	105	1/64
84R	103	1/32
86R	108	1/256
97R	104	1/256
29V	-	- 1)
88R	-	- 2)

- 8 -

1) témoin non vacciné, à sérologie négative, considéré comme témoin positif

2) témoin non vacciné, à sérologie négative considéré comme témoin négatif.

En définissant par J_0 le jour de l'épreuve par inoculation de *Chlamydia psittaci* vivant (challenge), le schéma de vaccination des brebis a été réalisé comme suit :

J-165, J-150, J-90 ,

les taux d'anti-corps sériques figurant dans le tableau ci-dessus étant ceux mesurés à J-1..

Toutes les brebis retenues pour l'expérimentation se situent dans le dernier tiers de leur gestation, soit à 100 jours ou plus de gestation.

c.2 Mise à l'épreuve

La mise à l'épreuve des brebis référencées sous c.1 a été effectuée au moyen d'une suspension aqueuse de *Chlamydia psittaci* préparée selon les techniques usuelles, à partir de souches cultivées sur membranes vitellines. La dite suspension contient de 10^5 à 10^7 corps infectants / ml.

A l'exception du sujet "88R" (témoin négatif) chaque brebis du groupe a reçu, par voie intradermique pratiquée au tiers moyen de l'encolure, 1 ml de suspension telle que définie plus haut.

c.3 Examen clinique

Chacune des brebis a subi un examen clinique journalier et un examen échographique avant le challenge (J_0) et 8 jours après le dit challenge.

- 9 -

L'examen échographique porte en particulier sur la croissance foetale, déterminée par la mesure du diamètre thoracique abdominal (DTA), le rythme cardiaque du fœtus considéré comme normal à 140-180 battements/min, ainsi que ses mouvements.

Les diverses observations effectuées sont rassemblées sous forme de tableaux ci-après.

Variation de la température (°C) rectale au cours du challenge

No	J-1	J0	J1	J2	J4	J5
64R	38.6	39.1	41.8	41.3	38.7	39
65R	38.8	39.6	40.8	40.9	39.2	39.5
84R	38.7	40.	40.8	40.2	40.1	38.7
86R	38.8	39.7	40.3	41.6	39.2	38.8
97R	38.9	39.7	39.8	41.1	39.3	38.9
29V	38.7	38.5	41.0	41.2	39.4	39.6
88R	38.9	-	-	39.4	39.4	39.7

Note : La température rectale à J₀ a été prise 12 heures après le challenge.

On observe un pic thermique entre 24 et 48 heures après la mise à l'épreuve avec une différence de près de 2°C par rapport à une situation normale; la température redescend ensuite à une valeur subnormale à J₅.

- 10 -

Contrôle de gestation à J-1

Résultats Echographiques				
No	Mouvements	Rythme cardiaque	DTA en mm	Nb foetus
64R	*	N	70	1
65R	*	N	73	1
84R	*	N	71	1
86R	*	N	non mesuré	1
97R	*	N	54	1
29V	*	N	66	1
88R	*	N	40	1

N = normal (140-180/min)

* = normaux

Bilan et contrôle de gestation à J₆

Résultats Echographiques			
No	Mouvements	Rythme Cardiaque	Naissance ou avortement
64R	*	N	
65R	-	-	Avortement à J ₄
84R	*	N	
86R	*	N	
97R	*	N	
29V	-	-	Avortement à J ₂
88R	*	N	

- 11 -

Bilan et contrôle de gestation à J₃₀

Résultats Echographiques			
No	Mouvements	Rythme Cardiaque	Naissance ou avortement
64R	-	-	Agneau normal vivant à J ₂₈
65R	-	-	Avortement à J ₄
84R	-	-	Agneau normal vivant à J ₃₀
86R	*	N	
97R	*	N	
29C	-	-	Avortement à J ₂
88R	*	N	

Bilan final à J₆₀

No	Naissance ou avortement
64R	Agneau normal vivant à J ₂₈
65R	Avortement à J ₄
84R	Agneau normal vivant à J ₃₀
86R	Agneau normal vivant à J ₄₃
97R	Agneau normal vivant à J ₄₁
29C	Avortement à J ₂
88R	Agneau normal vivant à J ₅₂

- 12 -

Remarques

1.- la réaction à l'injection intradermique d'environ 10^6 Chlamydiae psittaci s'est traduite par un pic thermique se situant à plus de 41°C en moyenne pour le lot mis à l'épreuve, ce qui est conforme à la littérature et signe d'une réelle infection à psittaci. Dans le même temps la brebis 88R (témoin négatif) conserve une température et un habitus normal.

2.- deux avortements ont eu lieu dans les heures suivant le challenge, le premier à 48 heures sur le témoin positif 29R, le second à J₄; une échographie à J₆ confirme la bonne activité des embryons sur les autres brebis.

3.- deux naissances ont eu lieu à J₂₈ et J₃₀; les agneaux étaient parfaitement normaux et vivants. A J₃₀ les autres foetus sont vivants et la gestation se poursuit normalement.

4.- 3 autres naissances on eu lieu à J₄₁, J₄₃ et J₅₂ respectivement, ces brebis ayant toutes mis bas un agneau normal et très vigoureux.

Conclusion

La protection conférée par le vaccin à C. trachomatis lyophilisé s'est révélée satisfaisante dans 4 cas sur 5 lorsque les brebis sont soumises à un challenge avec C. psittaci vivant. On peut ainsi considérer que la vaccination confère une bonne protection croisée, notamment lorsque la réponse sérologique des animaux vaccinés atteint ou dépasse le seuil de 1/128. Il est à noter que 2 animaux sur 3 ayant une réponse sérologique faible, inférieure ou égale à 1/64, ont vu néanmoins leur gestation maintenue: on peut donc considérer à priori que la protection est

- 13 -

efficace, ce qui signifie, en termes de biologie, que 70% des animaux devraient être protégés au moins.

La vaccination par voie orale de Chlamydia trachomatis lyophilisé confère une immunité satisfaisante alors qu'à ce jour aucun vaccin Chlamydia n'est actif par cette voie.

- 14 -

REVENDICATIONS

- 1.- Composition vaccinale destinée à la prophylaxie par stimulation antigénique orale des avortements chlamydiosiques chez les animaux d'élevage, contenant à titre de facteur immunogène un ou plusieurs sérotypes de l'espèce *Chlamydia trachomatis*.
- 2.- Composition selon la revendication 1, destinée à la prophylaxie des avortements à *Chlamydia psittaci*, en particulier chez les ovins.
- 3.- Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un des sérotypes A à C, respectivement D à K, respectivement L de l'espèce *Chlamydia trachomatis*.
- 4.- Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient à titre de facteur immunogène des bactéries tuées ou vivantes.
- 5.- Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que les bactéries tuées sont des bactéries lyophilisées.
- 6.- Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle contient des bactéries vivantes cultivées comportant un mélange de corps réticulés et de corps élémentaires.
- 7.- Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle contient outre un excipient inerte, un adjuvant ou stimulant immunologique ou encore un adjuvant stimulant l'activité des macrophages.

- 15 -

8.- Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme galénique orale gastro-résistante.

9.- Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de microsphères, nanosphères, microcapsules ou nanocapsules biodégradables, ou encore sous forme de vésicules lipidiques ou de liposomes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/01637

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵ A61K39/118

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)

Int. Cl.⁵ 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO, A,9 200 096 (GOUCHET FRANK ET AL.) 9 January 1992 see page 3, line 3 - page 5, line 2	1-9
Y	GB, A,2 092 443 (RESEARCH CORPORATION) 18 August 1982 (cited in the application) see page 1, line 63 - page 2, line 45	1-9
Y	GB, A, 2 057 881 (ALBERT C. SEAWELL) 8 April 1981 see page 2, line 62 - page 3, line 1	1-9
Y	EMBASE ABREGE No. 82041115, A.P. JOHNSON ET AL.: "IMMUNITY TO REINFECTION OF THE GENITAL TRACT OF MARMOSETS WITH CHLAMYDIA TRACHOMATIS". & BR. J. EXP. PATHOL. (ENGLAND), 1981, 62/6(603-613), see abstract, the whole document	1
	--- -/-	

☐ 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 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

17 November 1992 (17.11.92)

Date of mailing of the international search report

1 December 1992 (01.12.92)

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/01637

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS vol. 62, No.10, 1976, Philadelphia, PA, US; abstract No. 54909, SAYED, H. ET AL."DIFFERENCES IN PHYSICOCHEMICAL AND ANTIGENIC PROPERTIES OF CHLAMYDIAL STRAINS." page 5412; see abstract & CAN J MICROBIOL vol. 22, No. 7, 1976, pages 937 - 941	

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9201637
SA 63759**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 17/11/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9200096	09-01-92	AU-A- 8007391	23-01-92
		CA-A- 2065320	23-12-91
		EP-A- 0489138	10-06-92
GB-A-2092443	18-08-82	US-A- 4386065	31-05-83
		AU-B- 552011	22-05-86
		AU-A- 7977082	19-08-82
		FR-A, B 2499410	13-08-82
GB-A-2057881	08-04-81	US-A- 4267170	12-05-81
		US-A- 4271146	02-06-81

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/EP 92/01637

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB 5 A61K39/118		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X,P	WO,A,9 200 096 (GOUCHET FRANK ET AL.) 9 Janvier 1992 voir page 3, ligne 3 - page 5, ligne 2 ---	1-9
Y	GB,A,2 092 443 (RESEARCH CORPORATION) 18 Août 1982 cité dans la demande voir page 1, ligne 63 - page 2, ligne 45 ---	1-9
Y	GB,A,2 057 881 (ALBERT C. SEAWELL) 8 Avril 1981 voir page 2, ligne 62 - page 3, ligne 1 ---	1-9
-/--		
^o Catégories spéciales de documents cités:¹¹ "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier. "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 17 NOVEMBRE 1992		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 01.12.92
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		Signature du fonctionnaire autorisé REMPP G.L.E. 

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie ¹⁵	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
Y	EMBASE ABREGE NO 82041115, A.P. JOHNSON ET AL.: "IMMUNITY TO REINFECTION OF THE GENITAL TRACT OF MARMOSETS WITH CHLAMYDIA TRACHOMATIS". & BR. J. EXP. PATHOL. (ENGLAND), 1981, 62/6(603-613), VOIR ABRÉGÉ EN ENTIER ---	1
A	BIOLOGICAL ABSTRACTS vol. 62, no. 10 , 1976, Philadelphia, PA, US; abstract no. 54909, SAYED, H. ET AL. 'DIFFERENCES IN PHYSICO-CHEMICAL AND ANTIGENIC PROPERTIES OF CHLAMYDIAL STRAINS.' page 5412 ; voir abrégé & CAN J MICROBIOL vol. 22, no. 7, 1976, pages 937 - 941 -----	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

EP 9201637
SA 63759

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 17/11/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9200096	09-01-92	AU-A- 8007391	23-01-92
		CA-A- 2065320	23-12-91
		EP-A- 0489138	10-06-92
GB-A-2092443	18-08-82	US-A- 4386065	31-05-83
		AU-B- 552011	22-05-86
		AU-A- 7977082	19-08-82
		FR-A, B 2499410	13-08-82
GB-A-2057881	08-04-81	US-A- 4267170	12-05-81
		US-A- 4271146	02-06-81