

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional
PCT para "COMPOSICION Y METODO PARA INCREMENTAR
LA DENSIDAD DE CELULAS EN LOS CULTIVOS DE
CELULAS INFECTADAS CON LENTIVIRUS".-Clase A61K.-
Expediente número 03-098.897.-

1. Me refiero a mi Solicitud de Patente de 7 de Noviembre de 2003.
2. Anexo me permito presentar a usted documento completo del Reporte de Examen Preliminar Internacional, en inglés junto con su traducción, expedido el 30 de Diciembre de 2003, correspondiente a la solicitud internacional número PCT/US02/14271, actualmente en trámite de Fase Nacional en ese Despacho, bajo el número de la referencia.
3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

H

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AM1000250	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US02/14271	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03 de mayo de 2002 (03.05.2002)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10 de mayo de 2001 (10.05.2001)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC (7): A61K 39/12; C12Q 1/70; C12N 5/00 y US Cl. 424/204.1; 435/5, 404, 383		
Solicitante WYETH		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u>—</u> páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☒ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 15 de noviembre de 2002 (15.11.2002)	Fecha de terminación de este reporte 30 de diciembre de 2003 (30.12.2003)	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/US Buzón para PCT, Atm IPEA/US Comisionado para Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Fax No. (703) 305-3230	Funcionario autorizado Stacy B. Chen Teléfono No. (703) 308-0196	

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente
- ☒ la descripción:
 páginas 1-6 , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☒ las reivindicaciones:
 páginas 7-12 , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☐ los dibujos:
 páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☐ la secuencia que enumera parte de la descripción:
 páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma _____ el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas NINGUNA
- ☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA
- ☐ los dibujos, página/fig NINGUNA

5. Este reporte ha sido establecido como si (algunas) las enmiendas no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este reporte como "presentadas originalmente" y se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. AFIRMACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones	(Por favor Ver hoja suplementaria)	SI
	Reivindicaciones	(Por favor Ver hoja suplementaria)	NO
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones	(Por favor Ver hoja suplementaria)	SI
	Reivindicaciones	(Por favor Ver hoja suplementaria)	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	(Por favor Ver hoja suplementaria)	SI
	Reivindicaciones	(Por favor Ver hoja suplementaria)	NO

2. CITACIONES Y EXPLICACIONES (Regla 70.7)

A las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17, 18, 22, 23, 30, 32-34, 42 y 49-51 les falta novedad bajo el PCT Artículo 33(2), como Navenot *et al* lo anticipó. Las reivindicaciones son inferidas de un cultivo de células que comprende al menos una célula huésped infectada de lentivirus y neomicin. El lentivirus puede ser VIH. El cultivo de células no contiene gentamicina o polimixina B. También se reivindica un método para aumentar la densidad de las células. Navenot enseña un cultivo de células infectado con VIH y cultivado en 500 microgramos de neomicina por mL de cultivo de células sin gentamicina o polimixina B (página 1190, segunda columna, último párrafo). Puesto que la cantidad de neomicina en el cultivo de células es el mismo que el de las reivindicaciones expresadas anteriormente y el nivel del aumento de la densidad no se ha definido, Navenot ha anticipado el producto y el método.

Las reivindicaciones 2, 5-8, 14-16, 19-21, 24-29, 31, 35-41, 43-48 y 52-55 cumplen los criterios expresados en el PCT Artículo 33(2) porque la técnica anterior no enseña una célula huésped infectada de lentivirus o un cultivo de células donde las células huésped son linfocitos y están plantadas a una densidad dentro del rango de cerca de 1x10⁵ hasta cerca de 5x10⁵ células viables/mL del cultivo de células.

A las reivindicaciones 2, 5-8, 14-16, 19-21, 24-29, 31, 35-41, 43-48 y 52-55 les falta paso inventivo bajo PCT Artículo 33(3) por ser obvias sobre Buynak *et al* (4.215.107) en vista de Navenot *et al*. Las reivindicaciones se comparan con un cultivo de células infectadas con lentivirus y complementado con neomicin en una cantidad de hasta 60 microgramos/mL de cultivo. Las células huésped son linfocitos y el lentivirus puede ser el virus de inmunodeficiencia felino. Buynak revela un método para cultivar el virus de la parainfluenza en células de riñón, donde el cultivo contiene 50 microgramos de neomicina por mL de cultivo y está complementado con suero de ternero fetal (col. 3, líneas 55-62). Bunyak no enseña los linfocitos para cultivar VIF; sin embargo, Yamamoto (5.846.825) enseña líneas de células para cultivar VIF usando IL-2 independiente FeT-J (col. 4, línea 47). Navenot enseña un cultivo de células infectado con VIH y cultivado en 500 microgramos de neomicin por mL de cultivo de células sin gentamicina o polimixina B (página 1190 , segunda columna, último párrafo). Hubiera sido obvio usar las líneas de células de Yamamoto o el virus de Navenot en el método de cultivar células de acuerdo con Buynak. Uno hubiera estado motivado para usar lentivirus por la necesidad de desarrollar tratamientos con base en antígenos lentivirales. Una persona con experiencia ordinaria hubiese tenido una expectativa razonable de éxito de que el método de Buynak hubiera funcionado con las células y virus de Navenot y Yamamoto por la producción de virus sin contaminantes para futuras investigaciones y desarrollo de tratamientos con base inmunológica para infecciones lentivirales. En relación con los aumentos exactos en crecimiento o disminuciones en crecimiento, una persona con experiencia ordinaria hubiese podido optimizar el método para aumentar/disminuir el crecimiento de células/bacterias.

Las reivindicaciones 1-55 cumplen los criterios expresados en el PCT Artículo 33(4) y por lo tanto tienen aplicabilidad industrial porque la materia objeto reivindicada puede hacerse o usarse en la industria.

_____NUEVAS CITACIONES_____
 5,846,825 A (YAMAMOTO) 8 de diciembre de 1998, ver columna 4, línea 47.

VIII. CIERTAS OBSERVACIONES SOBRE LA SOLICITUD INTERNACIONAL

(Para ser usada cuando el espacio en alguna de las casillas precedentes no es suficiente)

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre las preguntas de si las reivindicaciones están completamente sustentadas por la descripción:

Las reivindicaciones 10-13, 17-38 y 42-50 son objetadas bajo el PCT Regla 66.2(a)(v) porque les falta claridad bajo el PCT Artículo 6 porque las reivindicaciones 10-13, 17-38 y 42-50 son indefinidas por la siguiente razón(es): En la reivindicación 10, "efectiva al aumentar la densidad de dicho cultivo de células" no es clara porque no hay base de comparación para "aumentar". Los puntos finales que indican la efectividad del aumento de crecimiento o inhibición del crecimiento no son claros.

CASILLA SUPLEMENTARIA

(Para ser usada cuando el espacio en alguna de las casillas precedentes no es suficiente)

V.1. Declaraciones Razonadas:
La opinión en cuanto a la Novedad fue positiva (Si) respecto de las reivindicaciones 2, 5-8, 14-16, 19-21, 24-29, 31, 35-41, 43-48 y 52-55.
La opinión en cuanto a la Novedad fue negativa (No) respecto de las reivindicaciones 1, 3, 4, 9-13, 17, 18, 22, 23, 30, 32-34, 42, 49-51.
La opinión en cuanto al Paso Inventivo fue positiva (Si) respecto de NINGUNA reivindicación.
La opinión en cuanto al Paso Inventivo fue negativa (No) respecto de las reivindicaciones 2, 5-8, 14-16, 19-21, 24-29, 31, 35-41, 43-48 y 52-55.
La opinión en cuanto a la Aplicabilidad Industrial fue positiva (Si) respecto a las reivindicaciones 1-55.
La opinión en cuanto a la Aplicabilidad Industrial fue negativa (NO) respecto de NINGUNA reivindicación.

PATENT COOPERATION TREATY

P

82

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
JOHN F. LEVIS
WYETH
PATENT LAW DEPARTMENT
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NJ 07940

FEB 12 2004

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing
(day/month/year) 11 FEB 2004

Applicant's or agent's file reference

AM100250

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US02/14271

International filing date (day/month/year)

03 May 2002 (03.05.2002)

Priority date (day/month/year)

10 May 2001 (10.05.2001)

Applicant

WYETH

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/US

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

Authorized officer

Valerie Bell-Harris for
Stacy B. Chen

Telephone No. 703-308-0196

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference AM100250	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US02/14271	International filing date (day/month/year) 03 May 2002 (03.05.2002)	Priority date (day/month/year) 10 May 2001 (10.05.2001)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 39/12; C12Q 1/70; C12N 5/00 and US Cl.: 424/204.1; 435/5, 404, 383		
Applicant WYETH		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>0</u> sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☒ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 15 November 2002 (15.11.2002)	Date of completion of this report 30 December 2003 (30.12.2003)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Ann: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer <i>Valerie Bell-Harrison</i> Stacy B. Chen Telephone No. 703-308-0196	

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

☒ the international application as originally filed.☒ the description:

pages 1-6 as originally filed

pages NONE, filed with the demand

pages NONE, filed with the letter of _____

☒ the claims:

pages 7-12 as originally filed

pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19

pages NONE, filed with the demand

pages NONE, filed with the letter of _____

☐ the drawings:

pages NONE, as originally filed

pages NONE, filed with the demand

pages NONE, filed with the letter of _____

☐ the sequence listing part of the description:

pages NONE, as originally filed

pages NONE, filed with the demand

pages NONE, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in printed form.☐ filed together with the international application in computer readable form.☐ furnished subsequently to this Authority in written form.☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of: _____☐ the description, pages NONE☐ the claims, Nos. NONE☐ the drawings, sheets/fig NONE5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. STATEMENT**

Novelty (N)	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	YES
	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	YES
	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	YES
	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1, 3, 4, 9-13, 17, 18, 22, 23, 30, 32-34, 42 and 49-51 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Navenot *et al.* The claims are drawn to a cell culture comprising at least one lentivirus-infected host cell and neomycin. The lentivirus can be HIV. The cell culture does not contain gentamycin or polymixin B. Also claimed is a method of increasing cell density. Navenot teaches a cell culture infected with HIV and cultured in 500 micrograms of neomycin per mL of cell culture without gentamycin or polymixin B (page 1190, second column, last paragraph). Since the amount of neomycin in the cell culture is the same as that in the claims listed above and the level of increased density is not defined, the product and method are anticipated by Navenot.

Claims 2, 5-8, 14-16, 19-21, 24-29, 31, 35-41, 43-48 and 52-55 meet the criteria set out in PCT Article 33(2), because the prior art does not teach a lentivirus-infected host cell or cell culture wherein the host cells are lymphocytes and are planted at a density within the range of about 1×10^3 to about 5×10^3 viable cells/mL of cell culture.

Claims 2, 5-8, 14-16, 19-21, 24-29, 31, 35-41, 43-48 and 52-55 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Buynak *et al.* (4,215,107) in view of Navenot *et al.* The claims are drawn to a cell culture infected with lentivirus and supplemented with neomycin in an amount of up to about 60 micrograms/mL of culture. The host cells are lymphocytes and the lentivirus can be feline immunodeficiency virus. Buynak discloses a method of culturing parainfluenza virus in kidney cells, wherein the culture contains 50 micrograms of neomycin per mL of culture and is supplemented with fetal calf serum (col. 3, lines 55-62). Buynak fails to teach lymphocytes for culturing FIV, however Yamamoto (5,846,825) teaches cell lines for cultivating FIV using IL-2 independent FeT-J cells (col. 4, line 47). Navenot teaches a cell culture infected with HIV and cultured in 500 micrograms of neomycin per mL of cell culture without gentamycin or polymixin B (page 1190, second column, last paragraph). It would have been obvious to use the cell lines of Yamamoto or the virus of Navenot in the method of culturing cells according to Buynak. One would have been motivated to use lentiviruses because of the long felt need to develop treatments based on lentiviral antigens. One of ordinary skill would have had a reasonable expectation of success that the method of Buynak would work with the cells and viruses of Navenot and Yamamoto because the production of virus without contaminants for further research and development of immunological-based treatments for lentiviral infections. Regarding the exact increases in growth or decreases in growth, one of ordinary skill would have been able to optimize the method for increased/decreased cell/bacterial growth.

Claims 1-35 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus meet industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

NEW CITATIONS

5,846,825 A (YAMAMOTO) 08 December 1998, see column 4, line 47.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US02/14271

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the questions whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 10-13, 17-38 and 42-50 are objected to under PCT Rule 66.2(a)(v) as lacking clarity under PCT Article 6 because claims 10-13, 17-38 and 42-50 are indefinite for the following reason(s): In claim 10, "effective at increasing the density of said cell culture" is unclear because there is no comparative basis for "increasing". The endpoints that indicate the effectiveness of increasing growth or inhibiting growth are not clear.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US02/14271

27

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

V.1. Reasoned Statements:

The opinion as to Novelty was positive (Yes) with respect to claims 2, 5-8, 14-16, 19-21, 24-29, 31, 35-41, 43-48 and 52-55

The opinion as to Novelty was negative (No) with respect to claims 1, 3, 4, 9-13, 17, 18, 22, 23, 30, 32-34, 42, 49-51

The opinion as to Inventive Step was positive (Yes) with respect to claims NONE

The opinion as to Inventive Step was negative (NO) with respect to claims 2, 5-8, 14-16, 19-21, 24-29, 31, 35-41, 43-48 and 52-55

The opinion as to Industrial Applicability was positive (YES) with respect to claims 1-55

The opinion as to Industrial Applicability was negative (NO) with respect to claims NONE