

3T



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-988897

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "COMPOSICION Y METODO PARA INCREMENTAR LA DENSIDAD DE CELULAS EN LOS
CULTIVOS DE CELULAS INFECTADAS CON LENTIVIRUS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/12 ; C12 Q 1/70

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784
Código 231

22. BOGOTÁ,D.C. 7 NOV 2003

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 098897 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03098897 00000000 Folios: 77
Fecha (MM): 2003-11-07 17:01:06
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)Nombre: **WYETH**Dirección: Five Giralda Farms, Madison NJ
07940, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.Lugar de Constitución: Estado de Delaware,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 8089701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 8089701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: **THOMAS, Anne Christine y NG, Terry, Kaleung.**Dirección: 71 Franklin Heights, Rochester, NH 03867 y 2027 North 30th Court,
Fort Dodge, IA 50501, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US02/14271Fecha: 03/05/02Publicación Internacional No. WO 02/091994 A2Fecha: 21/11/02

⑥

**Título (54) "COMPOSICION Y METODO PARA INCREMENTAR LA DENSIDAD DE CELULAS
EN LOS CULTIVOS DE CELULAS INFECTADAS CON LENTIVIRUS"**

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 39/12 ; C12Q 1/70

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI



NO



US

10/05/01

60/290,086

⑨

Comprobante de Pago No. 03 - 75.412**Fecha:** 16-10-03

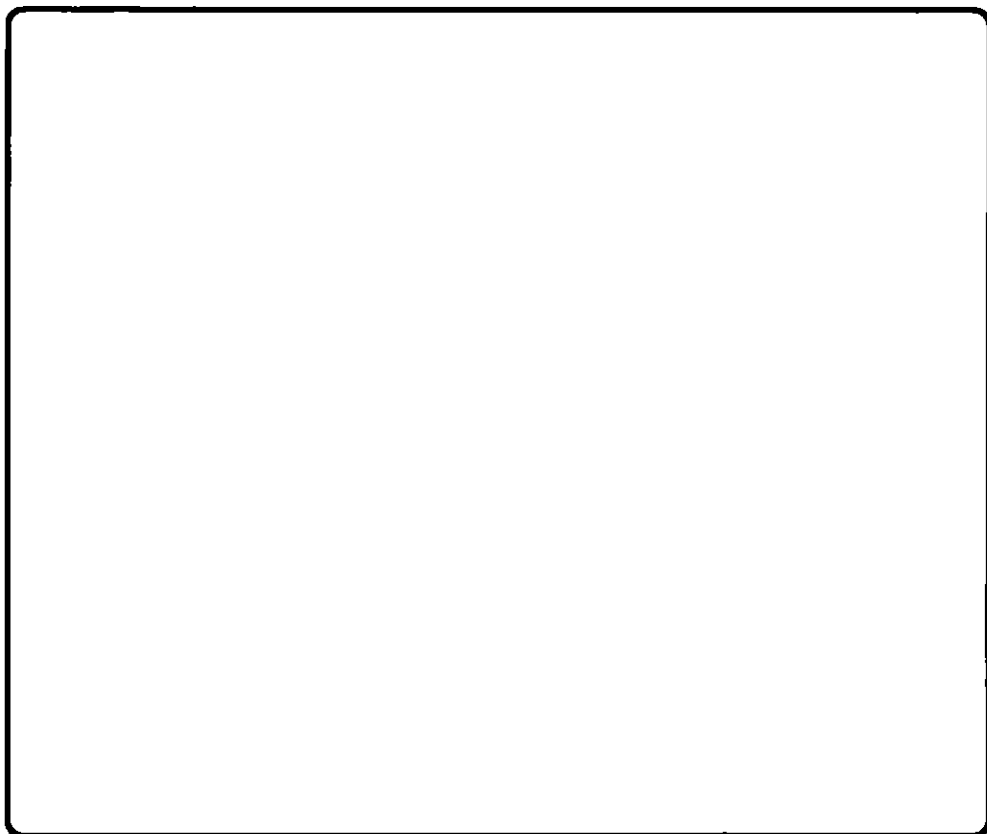
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción, Opinión Escrita con su traducción y Solicitud de Examen Preliminar.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.459.881 Bta. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03090897 00000000 Folios: 77
Fecha (MM): 2003-11-07 17:01:06
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

VIT : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 93 - 75,412
FECHA : OCTUBRE 16 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUESTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORCA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	950-00110-6	7030470	16/10/2003	4,127,070.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	59095 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	400,000.00

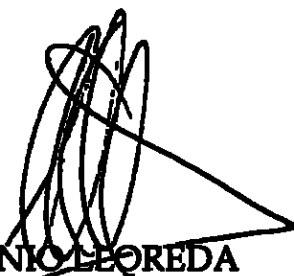
SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P.No. 10.784

Código 231

uue-4

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2002-07-03-411
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, por WYETH.

Documento escrito simultáneamente en inglés y en español, dado y firmado este día 7 de junio de 2002.

(firma: ilegible)

William H. Calnan; Subsecretario

Certificado Notarial (corporación), documento también escrito en inglés y en español, firma ilegible por Michelle L. Kalbfell.

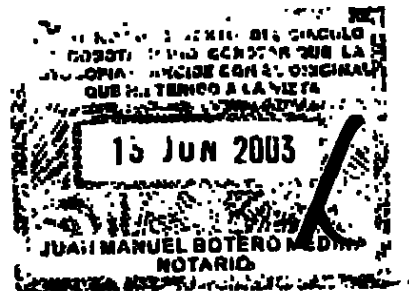
Hay un sello Notarial que dice:

MICHELLE L. KALBFELL

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

La Comisión Expira el 25 de octubre de 2005



APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

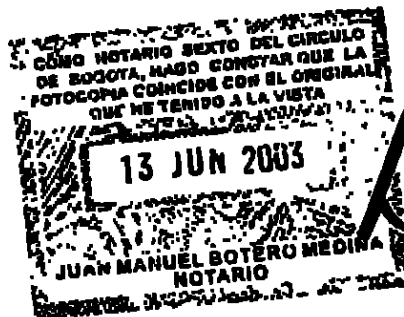
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF JUNE 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A152470
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el Condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 7 de Junio de 2002, compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Secretario Asistente

de Wyeth
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha terminado, que ejerce
legalmente su objeto conforme a las leyes del Estado
de Delaware- Estados Unidos de América; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder; que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella;
y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Madison,
Estado de New Jersey, con fecha April 25, 2002,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

On this 7th day of June , 2002 ,
personally came William H. Calnan
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Assistant Secretary of Wyeth

, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Delaware, United States
of America, domiciled at the City of Madison, New Jersey,
County of Morris, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of Delaware, United States of America; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at
Madison, State of New Jersey, under date of
April 25, 2002, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Michelle L. Kalfell
MICHELLE L. KALFELL
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County

Los abajo firmados,

Wyeth

Organizada y Existente de Conformidad
con las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

con domicilio en

Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

William H. Calnan; Secretario Asistente

The undersigned,

Wyeth

Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
United States of America

of

Organized and existing under
the laws of Delaware, United
States of America.

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

7th day of June 2002



William H. Calnan; Assistant Secretary
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

4

12
9

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AM100250	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 02/14271	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 3 de Mayo de 2002 (03.05.2002)	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 10 de Mayo de 2001 (10.05.2001)
Solicitante WYETH		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

13
10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/14271

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC (7) : A61K 39/12; C12Q 1/70; C12N 5/00 US CL : 424/204.1; 435/5, 404, 383 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) U.S.: 424/204.1; 435/5, 404, 383 Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	US 4,215,107 (BUYNAK et al) 29 de Julio de 1980 (29.07.1980), column 3, líneas 14-15	1-39
Y	NAVENOT, J., et al., Molecular Anatomy of CCR5 Engagement by Physiologic and Viral Chemokines and HIV-1 Envelope Glycoproteins, J. Mol. Biol. 2001, Vol. 313, páginas 1181-1193, especially páginas 1190-1191, paragrafo enlazado	1-39
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no esté en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 17 de Diciembre de 2002 (17.12.2002)		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 13 de Enero de 2003
Nombre y dirección de correo de ISA Comisionado de Patentes y Marcas Box PCT Washington, D.C. 20231 Fax No. (703) 305-3230		Funcionario autorizado Stacy S. Brown Tel. No. 703-308-0196

Continuación de B. FIELDS SEARCHED Item 3:

EAST, CAS ONLINE, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CAPLUS

términos de búsqueda: ng, thomas, cultivo celular, medio, neomicina, antibiótico, densidad de incremento celular.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference AM100230 International application No. PCT/US02/14271 Applicant WYETH	Date of Mailing (day/month/year) 13 JAN 2003 FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below International filing date (day/month/year) 03 May 2002 (03.05.2002)
--	--

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90 bis.1 and 90 bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise the applicant must, within 30 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the EIA/US
Commissioner for Patents
Box PCT
Washington, D.C. 20231
Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Valerie Bell-Harris
Valerie S. Harris

Telephone No. 703-308-0196

Form PCT/IBA/220 (April 2002)

(See notes on accompanying sheet)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM100250	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US02/14271	International filing date (day/month/year) 03 May 2002 (03.05.2002)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 10 May 2001 (10.05.2001)
Applicant WYETH		

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 3 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, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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

☐ contained in the international application in written 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.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).

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(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US02/14271

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 39/12; C12Q 1/70; C12N 5/00

US CL : 424/204.1; 435/5, 404, 383

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)

U.S. : 424/204.1; 435/5, 404, 383

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)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,215,107 (BUYNAK et al) 29 July 1980 (29.07.1980), column 3, lines 14-15.	1-39
Y	NAVENOT, J., et al., Molecular Anatomy of CCR5 Engagement by Physiologic and Viral Chemokines and HIV-1 Envelope Glycoproteins, J. Mol. Biol. 2001, Vol. 313, pages 1181-1193, especially pages 1190-1191, bridging paragraph.	1-39

☐ 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 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 2002 (17.12.2002)

Date of mailing of the international search report

13 JAN 2003

Name and mailing address of the ISA/US

Commissioner of Patents and Trademarks

Box PCT

Washington, D.C. 20531

Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Valerie Bell-Hamilton
Sally S. Brown

Telephone No. 703-308-0196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/14271

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
EAST, CAS ONLINE, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CAPLUS
search terms: ng, thomas, cell culture, medium, neomycin, antibiotic, increase cell density

19
16

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

21 de Noviembre de 2002 (21.11.2002)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 02/091994 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/14271

(22) Fecha de Registro Internacional: 3 de Mayo de 2002
(03.05.2002)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
60/290,096 10 de Mayo de 2001 (10.05.2001) US

(71) Solicitante: WYETH [US/US]; una corporación del Estado de Delaware, Five Giralda Farma, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventor: THOMAS, Anne Christine; 71 Franklin Heights, Rochester, NH 03867 (US). NG, Terry, Kaleung; 2027 North 30th Court, Fort Dodge, IA 50501 (US).

(74) Agente: LEVIS, John, F.; Wyeth, Patent Law Department ., Five Giralda Farma, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— sin reporte de búsqueda internacional y para ser publicado sobre el recibido de este reporte.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "COMPOSICION Y METODO PARA INCREMENTAR LA DENSIDAD DE CELULAS EN CULTIVOS DE CELULAS INFECTADAS CON LENTIVIRUS"

(57) Resumen: Una composición y método para mejorar el crecimiento celular y aumentar la densidad de cultivos celulares que contienen células huésped infectadas con lentivirus que comprende adicionar una cantidad adecuada de un antibiótico al cultivo para destruir bacteria perjudiciales.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 November 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/091994 A2

- (51) International Patent Classification: A61K (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US02/14271 /
- (22) International Filing Date: 3 May 2002 (03.05.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/290,096 10 May 2001 (10.05.2001) US
- (71) Applicant: WYETH [US/US]; a corporation of the State of Delaware, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Russian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) Inventors: THOMAS, Anne Christine, 71 Franklin Heights, Rochester, NH 03867 (US). NG, Terry, Kaleung, 2027 North 30th Court, Fort Dodge, IA 50501 (US).
- (74) Agents: LEVIE, John, F.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 et al. (US).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOSITION AND METHOD FOR INCREASING CELL DENSITY IN CELL CULTURES INFECTED WITH LENTIVIRUS

(57) Abstract: A composition and method for enhancing cell growth and increasing the density of cell cultures containing lentivirus-infected host cells comprises adding a suitable quantity of an antibiotic to the culture to destroy harmful bacteria.

WO 02/091994 A2

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la:
AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

20
18

Para: JOHN F. LEVIS WYETH PATEN LAW DEPARTMENT FIVE GIRALDA FARMS MADISON, NJ 07940		PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
		Fecha de envío (día/mes/año) 11 de Septiembre de 2003	
Registro de referencia del solicitante o agente AM100250		RESPUESTA VENCE Dentro de 1 mes(es) contados a partir de la fecha anterior de envío	
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. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases de opinión
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☒ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión.

¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d).

¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3.

Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9

También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4.

Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis.

Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6.

Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión.

4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es 10 de Septiembre de 2003.

Nombre y dirección de correo de la IPEA/US Mall Stop PCT, Attn: IPEA/US Comisionado de Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Funcionario autorizado/Examinador Stacy S. Brown Teléfono No (703) 308-0196
---	--

OPINION ESCRITA

I. Base del informe

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 presentada 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 informe 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 informe como "presentadas originalmente".

OPINION ESCRITA		Solicitud internacional No. PCT/US02/14271	26
V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación			
1. Afirmación			
Novedad (N)	Reivindicaciones	<u>por favor ver hoja a continuación</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>por favor ver hoja a continuación</u>	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	<u>por favor ver hoja a continuación</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>por favor ver hoja a continuación</u>	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	<u>por favor ver hoja a continuación</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>por favor ver hoja a continuación</u>	NO
2. CITACIONES Y EXPLICACIONES			
Las reivindicaciones 1, 3, 4, 9 a 13, 17, 18, 22, 23, 30, 32 a 34, 42 y 49 a 51 carecen de novedad según el Artículo 33(2) del PCT como es anticipado por Navenot et al. Las reivindicaciones son dirigidas a un cultivo de células que comprende al menos una célula huésped infectada con lentivirus, y neomicina. El lentivirus puede ser VIH. El cultivo de células no contiene gentamicina o polimixín B. También es reivindicado un método para aumentar la densidad de las células. Nevenot enseña un cultivo de células infectado con VIH y cultivado en 500 microgramos de neomicina por mL de cultivo de células sin gentamicina o polimixín B (pagina 1190, segunda columna, último párrafo). Puesto que la cantidad de neomicina en el cultivo celular es la misma que en las reivindicaciones listadas arriba y el nivel de incremento en la densidad no es definido, el producto y el método son anticipados por Navenot.			
Las reivindicaciones 2, 5 a 8, 14 a 16, 19 a 21, 24 a 29, 31, 35 a 41, 43 a 48 y 52 a 55 cumplen con los criterios precisados en el Artículo 33(2) del PCT, porque el arte anterior no enseña una célula huésped infectada con lentivirus o un cultivo celular en donde las células huésped son linfocitos y son plantados a una densidad en un rango de entre aproximadamente 1×10^5 hasta aproximadamente 5×10^6 células viables/mL del cultivo celular.			
Las reivindicaciones 2, 5 a 8, 14 a 16, 19 a 21, 24 a 29, 31, 35 a 41, 43 a 48 y 52 a 55 carecen de nivel inventivo según el Artículo 33(2) del PCT por ser obvias sobre Buynak et al (4,215,107) en vista de Navenot et al. Las reivindicaciones son dirigidas a un cultivo celular infectado con lentivirus y complementado con neomicina en una cantidad de hasta 60 microgramos/mL de cultivo. Las células huésped son linfocitos y el lentivirus puede ser virus de inmunodeficiencia felino. Buynak revela un método para cultivar virus de parainfluenza en células de riñón, en donde el cultivo contiene 50 microgramos de neomicina por mL de cultivo y es complementado con suero fetal de becerro (col. 3, líneas 55 a 62). Buynak falla en enseñar linfocitos para el cultivo de VIF, sin embargo, Yamamoto (5,846,825) enseña líneas celulares para el cultivo de VIF usando células FeT-J independientes de IL-2 (col. 4, línea 47). Navenot enseña un cultivo celular infectado con VIH y cultivado en 500 microgramos de neomicina por mL de cultivo celular sin gentamicina o polimixín B (pagina 1190, segunda columna, último párrafo). Habría sido obvio usar las líneas celulares de Yamamoto o el virus de Nevenot en el método para el cultivo de células de acuerdo a Buynak. La persona versada habría sido motivada a usar lentivirus debido a la gran necesidad sentida para desarrollar tratamientos basados en antígenos lentivirales. La persona versada habría tenido una expectativa razonable de éxito de que el método de Buynak podría trabajar con las células y virus de Nevenot y Yamamoto debido a la producción de virus sin contaminantes para investigaciones y desarrollos adicionales de tratamientos basados inmunológicamente para el tratamiento de infecciones vírales. Con respecto al incremento exacto en el crecimiento o la disminución en el crecimiento, una persona versada podría ser capaz de optimizar el método para incrementar o disminuir el crecimiento de células y/o bacterias.			
Las reivindicaciones 1 a 55 cumplen los criterios precisados en el Artículo 33(4) del PCT, y además encuentran aplicación industrial debido a que la materia objeto reivindicada puede ser hecha o usada en la industria.			
————— NUEVAS CITAS —————			
5,846,825 A (YAMAMOTO) 08 de Diciembre de 1998, ver columna 4, línea 47.			

24
21

OPINION ESCRITA

Solicitud internacional No.
PCT/US02/14271

VIII. Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Las siguientes observaciones respecto a la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o respecto a las preguntas si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción, se hacen:

Las reivindicaciones 10 a 13, 17 a 38 y 42 a 50 son objetadas según la Regla 66.2(a)(v) como carentes de claridad según el Artículo 6 del PCT debido a que las reivindicaciones 10 a 13, 17 a 38 y 42 a 50 son indefinidas por las siguiente(s) razón(es): En la reivindicación 10, "eficaz en el incremento de la densidad de dicho cultivo celular" no es clara porque no hay bases comparativas para el "incremento". Los términos que indican la efectividad del incremento en el crecimiento o inhibición del crecimiento no son claros.

25
22

OPINION ESCRITA

Solicitud internacional No.

PCT/US02/14271

Casilla adicional

(Espacio para ser usado cuando el espacio no es suficiente en las casillas)

LIMITE DE TIEMPO:

El límite de tiempo fijado para la respuesta a una opinión escrita no puede ser extendido. 37 CFR 1.484(d). Cualquier respuesta recibida después de expirar el límite de tiempo fijado en la Opinión Escrita no será considerada en la preparación del Reporte de Examen Preliminar Internacional.

V.1. Declaraciones Razonadas:

La opinión en cuanto a la novedad fue positiva (Si) con respecto a las reivindicaciones 2, 5 a 8, 14 a 16, 19 a 21, 24 a 29, 31, 35 a 41, 43 a 48 y 52 a 55

La opinión en cuanto a la novedad fue negativa (No) con respecto a las reivindicaciones 1, 3, 4, 9 a 13, 17, 18, 22, 23, 30, 32 a 34, 42, 49 a 51

La opinión en cuanto al nivel inventivo fue positiva (Si) con respecto a las reivindicaciones NINGUNA

La opinión en cuanto al nivel inventivo fue negativa (No) con respecto a las reivindicaciones 2, 5 a 8, 14 a 16, 19 a 21, 24 a 29, 31, 35 a 41, 43 a 48 y 52 a 55

La opinión en cuanto a la aplicación industrial fue positiva (Si) con respecto a las reivindicaciones 1 a 55

La opinión en cuanto a la aplicación industrial fue negativa (No) con respecto a las reivindicaciones NINGUNA

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

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

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of Mailing
(day/month/year)

11 SEP 2003

Applicant's or agent's file reference

AM100290

REPLY DUE

within 1 month/days from
the above date of mailing

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 both 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 written opinion is the first (first, etc.) drawn by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2 (a)(1) 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

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension. See rule 66.2(4).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 10 September 2003 (10.09.2003).

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

Authorized officer

Stacy S. Brown

Telephone No. 703-308-0196

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet)(July 1998)

WRITTEN OPINION

International application No.

PCT/US02/14271

I. Basis of the opinion

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 written opinion was drawn 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/figs NONE _____

5. ☐ This opinion has been drawn 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 opinion as "originally filed."

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US02/14271

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 plated at a density within the range of about 1×10^6 to about 5×10^6 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 35-42). Buynak fails to teach lymphocytes for culturing FIV, however Yamamoto (5,846,825) teaches cell lines for cultivating FIV using IL-2 independent FoT-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 1-55 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.

28
26

WRITTEN OPINION

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.

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US02/14271

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

TIME LIMIT:

The time limit set for responses to a Written Opinion may not be extended. 37 CFR 1.484(d). Any response received after the expiration of the time limit set in the Written Opinion will not be considered in preparing the International Preliminary Examination Report.

V.1. Examined 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

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

To:

JOHN F. LEVIS
WYETH
PATENT LAW DEPARTMENT
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NEW JERSEY 07940RECEIVED
MAR 11 2003Date of mailing
(day/month/year)

07 MAR 2003

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

Priority date (day/month/year)

10 May 2001

Applicant

WYETH

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

15 NOV. 02

2. That date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
- ☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
- ☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is **AFTER** the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/
Assistant Commissioner for Patent, Box PCT
Washington, D.C. 20231 Attn:RO/USAuthorized officer
Hallet Saunders

Facsimile No. 703-305-3230

Telephone No. 703-305-3663

Form PCT/IPEA/402 (July 1998)

CC: TAPLOW

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

EA/US

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Modification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference AM100250	
International application No. PCT/US02/14271	International filing date (day/month/year) 08 May 2002 (09/05/02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 10 May 2001 (10/05/01)	
Title of invention COMPOSITION AND METHOD FOR INCREASING CELL DENSITY IN CELL CULTURES INFECTED WITH LENTIVIRUS			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Wyeth a corporation of the State of Delaware Five Giralda Farms Madison, New Jersey 07840-0874 United States of America		Telephone No. (973) 683-2149	
		Facsimile No. (973) 683-2112	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office 25291	
State (that is, country) of nationality: UNITED STATES OF AMERICA		State (that is, country) of residence: UNITED STATES OF AMERICA	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) 			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) 			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)LEVIS, John F.
WYETH
PATENT LAW DEPARTMENT
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NEW JERSEY 07840
UNITED STATES OF AMERICA

Telephone No.

(973) 683-2149

Facsimile No.

(973) 683-2112

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
34,210☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**

Statement concerning amendments*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: ENGLISH☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheet |
| 6. other (specify) | : | sheet |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).



John F. Lewis
Agent for Applicant

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

- | | |
|---|---|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 60.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCLUDED pursuant to Rule 62. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

**COMPOSICION Y METODO PARA INCREMENTAR LA DENSIDAD DE
CELULAS EN LOS CULTIVOS DE CELULAS INFECTADAS CON
LENTIVIRUS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Una composición y método para mejorar el crecimiento celular y aumentar la densidad de cultivos celulares que contienen células huésped infectadas con lentivirus que comprende adicionar una cantidad adecuada de un antibiótico al cultivo para destruir bacteria perjudiciales.

COMPOSICION Y METODO PARA INCREMENTAR LA DENSIDAD DE CELULAS EN LOS CULTIVOS DE CELULAS INFECTADAS CON LENTIVIRUS

CAMPO DE LA INVENCION:

Esta invención se relaciona con nuevos cultivos de células. Especialmente, la invención está dirigida a cultivos de células nuevas infectadas con lentivirus como el virus de inmunodeficiencia felina (FIV), que contiene un antibiótico adecuado para incrementar la densidad de las células y mejorar el crecimiento del cultivo. La invención también está relacionada con nuevos métodos para incrementar la densidad de los cultivos de células usando ciertos antibióticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

Los lentivirus constituyen una clase de virus que pueden conducir a una variedad de enfermedades tanto en humanos como en animales. Estas enfermedades usualmente están precedidas por varios meses o incluso durante años de incubación. Por ejemplo, las patologías asociadas con el SIDA son causadas por el Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y resulta de una progresión crónica de la enfermedad, causando la mayoría de veces caquexia y muerte en el paciente varios años después de haber sido infectado.

Los lentivirus también se han asociado con varias patologías en especies tales como simios y monos, así como en animales domésticos como caballos, burros, reses, cabras y ovejas. Entre estas, la anemia infecciosa equina (EIA) se ha caracterizado como la enfermedad infecciosa de caballos más importante que ocurre en el mundo entero. Los lentivirus de las cabras son patógenos relativamente comunes en la mayoría del mundo, incluyendo el virus de Maedi-visna y el virus de neumonía progresiva como los dos tipos predominantes. El virus de inmunodeficiencia bovina es una causa importante de enfermedad en las reses (ganado).

Otros lentivirus son indicadores vitales de patología en animales como

los gatos domésticos. El virus de inmunodeficiencia felina, estructuralmente similar al VIH, puede causar la muerte en los gatos domésticos. Cada vez más doctores, veterinarios e investigadores están dedicando tiempo y recursos considerables para la prevención y tratamiento de las enfermedades causadas por estos virus.

Parte de esta investigación contempla el crecimiento de cultivos tisulares que contienen células, por ejemplo, los linfocitos, que han sido infectados con uno o más lentivirus conocidos. Los cultivos de linfocitos ó células tipo epitelial dependientes del anclaje como los cultivos de células de riñones felinos se pueden cultivar en balones T, botellas de rodillo, frascos centrífugos y bioreactores usando medios como el Medio Esencial Mínimo (MEM), Rowsell Park Memorial Institute (RPMI), el Dubbecco's MEM (DMEM) y el AIM V (Gibco/LTI, Grand Island, NY) complementados con suero bovino en hasta 20% aprox., y albúmina de suero bovino (BSA) en hasta 5% aprox. Los cultivos a gran escala se pueden cultivar en centrifugadoras grandes, fermentadores y bioreactores en presencia de químicos protectores de corte, espesantes, emulsificadores o compuestos como metilcelulosa, carboximetilcelulosa y surfactantes como los de la serie Pluronic, por ejemplo PLURONIC ® F-68, producido por BASF Corporation de Wyandotte, Michigan.

Para mantener los cultivos de tejidos que contienen los virus, los investigadores buscan destruir bacterias peligrosas en el cultivo de forma que las células que contienen los virus puedan crecer y propagarse. Al mismo tiempo, la meta concomitante es maximizar el crecimiento del cultivo de células. Para facilitar el crecimiento y destruir la bacteria, se han aceptado prácticas como adicionar antibióticos, usualmente una combinación de estos, al cultivo de células. Por ejemplo, U.S 5,958,423 establece un cultivo de células de Riñón Bovino Madin-Darby (MDBK) en el cual se usaba hasta 30 mcg/mL de polimixina B y neomicina, y hasta 2.5 mcg/mL de anfotericina B.

Lo que ahora se requiere en la técnica son nuevas composiciones de cultivos de célula que contengan células infectadas con lentivirus. Especialmente se requieren cultivos de células nuevas en las cuales el crecimiento pueda ser maximizado, y la presencia de organismos peligrosos como bacterias puedan ser minimizados simultáneamente. También se

requieren nuevos métodos de crecimiento de cultivos de células en los cuales las densidades de las mismas puedan ser incrementadas mediante la promoción de crecimiento de tejido. Adicionalmente se requieren nuevos aditivos que puedan optimizar la densidad de los cultivos de células por la habilitación y mejoramiento del crecimiento de células contenidas en el cultivo.

RESUMEN DE LA INVENCION

En una realización, esta invención está dirigida a un cultivo de células que contienen al menos una célula huésped infectada con lentivirus, y una cantidad promotora del crecimiento de un antibiótico que consiste esencialmente de neomicina o una sal de esta biológicamente compatible.

La invención también está dirigida a un cultivo de célula que contenga al menos una célula huésped infectada con lentivirus, y neomicina o una sal de esta biológicamente compatible, de forma que la neomicina esté presente sustancialmente sin otro antibiótico, en una cantidad efectiva como para inhibir el crecimiento bacteriano e incrementar la densidad del cultivo de células.

Dentro de la invención también se provee un método para incrementar la densidad de un cultivo de células en el cual las células dentro de este hayan sido infectados con un lentivirus, que incluye la adición de un antibiótico consistente esencialmente en neomicina o una sal de esta biológicamente aceptable para el cultivo.

La invención también provee una composición apropiada para la adición a un cultivo de una célula infectada con lentivirus. La composición comprende una cantidad mejoradora de la densidad de células de un antibiótico compuesto principalmente de neomicina o una sal de esta biológicamente, junto con al menos un complemento de cultivo de célula. El complemento del cultivo de célula es preferiblemente suero derivado de bovino.

Lo anterior y otras características y ventajas de la invención se harán mas evidentes a partir de la descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención dadas a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS.

Esta invención está dirigida a los cultivos de células. Aquellas contempladas para su uso aquí son aquellas apropiadas para la investigación y estudio que son capaces de albergar lentivirus y permitir su crecimiento. Tales cultivos de células incluirían por consiguiente linfocitos y otro tipo de células que podrían infectarse con uno o más lentivirus. Otros cultivos de células apropiadas incluirían linfocitos felinos, células tipo epitelial y tipo fibroblasto como las células de riñones felinos, células de Riñones Felinos Crandell o CRFK, FL6, FL72 y células FL74 (Linfocito Felino). Los linfocitos de células T pueden preferiblemente usarse aquí, así como los linfocitos FetJ independientes de IL-2 y los linfocitos FL6.

El término "lentivirus" se usa aquí para abarcar todos los lentivirus conocidos y casi descubiertos, incluyendo pero no limitándose a los virus de anemia infecciosa equina, virus Maedi-visna, virus de neumonía progresiva, virus de artritis-encefalitis caprina, virus de Inmunodeficiencia felina (FIV), virus de inmunodeficiencia en simios que infecta especies como macacos, monos africanos y babuinos, y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipo I y II. El término "lentivirus" también incluye análogos, derivados y secuencias peptídicas de cualquiera de los anteriores. Para uso preferido aquí son los lentivirus no humanos, y especialmente, el virus de inmunodeficiencia felina (FIV).

Los cultivos de células de la invención se pueden cultivar usando métodos conocidos por la técnica. Por ejemplo, las células huésped como linfocitos pueden infectarse crónicamente con uno o más de los virus mencionados anteriormente usando procedimientos aceptados, y luego cultivándolos en un medio aceptable. Preferiblemente, el medio es un medio substancialmente líquido. Incluso se prefiere más que el medio sea inicialmente suministrado como un medio sustancialmente libre de suero. Por ejemplo, las células huésped pueden ser suspendidas en el medio líquido. La densidad de las células del cultivo de células cultivadas puede variar según las células huésped en particular, el medio y la cámara de crecimiento, pero puede estar entre un rango de aprox. 1×10^4 a 1×10^6 células adecuadas por mililitro (mL) de cultivo de célula (incluyendo el medio). Más preferiblemente, la densidad de célula es de aproximadamente 2×10^5 a 5×10^5 células por mililitro.

Como parte adicional de la invención, los cultivos de células contienen un antibiótico adecuado que es efectivo para la inhibición del crecimiento de bacterias dentro del cultivo, mientras que al mismo tiempo se incrementa el crecimiento de las células y por consiguiente la densidad del cultivo de células. Para su uso aquí se prefiere el antibiótico neomicina, que incluiría todas sus sales y derivados biológicamente compatibles como el sulfato de neomicina. Se entiende como "biológicamente compatible" la sal o derivado de este que no tiene efectos biológicos sustancialmente adversos para la célula.

La cantidad de neomicina incluida en el cultivo de células puede variar dependiendo de las necesidades de los expertos en la técnica, pero usualmente se incluye en una cantidad tal que incrementaría la densidad del cultivo de células. Usualmente se prefiere una cantidad de neomicina dentro un rango de aproximadamente 5 microgramos/mL de cultivo de célula a aproximadamente 60 microgramos/mL de cultivo de célula (incluyendo el medio). En una realización más preferida, se ha incluido neomicina en el cultivo de células en una cantidad de al menos aproximadamente 10 microgramos/mL, y más preferiblemente, al menos de aproximadamente 20 microgramos/mL. Se prefiere más aún que la cantidad de neomicina sea entre aproximadamente 30 microgramos/mL a aproximadamente 60 microgramos/mL.

Se usa preferiblemente neomicina para mejorar el crecimiento del cultivo de células y la densidad, sin la inclusión de otros antibióticos como por ejemplo polimixina B y gentamicina. La polimixina B se puede derivar de la Polimixina B₁ y B₂ que se producen por el crecimiento del *Bacillus polymyxa* (Prazmowski) Migula (Fam. Bacillaceae). Se ha encontrado que la inclusión de tanto neomicina como polimixina B al cultivo de células puede, en muchos casos, resultar en un incremento de la densidad de la célula significativamente menor comparado con el solo uso de neomicina.

Otros componentes del cultivo de célula de la invención pueden usualmente incluirían al menos un complemento de cultivo. El complemento de cultivo puede ser un derivado bovino como suero bovino, y puede incluir suero bovino y albúmina de suero bovino (BSA). El complemento de cultivo se puede incluir en cantidades de a aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% en

volumen del cultivo de célula final.

El uso de neomicina descrito aquí puede incrementar la densidad de la célula en al menos aproximadamente 20%, y más preferiblemente en al menos aproximadamente 33 1/3% sobre un cultivo de célula idéntico de células huésped infectadas de lentivirus que no contenga ningún antibiótico. La densidad de la célula se puede evaluar mediante métodos aceptables, incluyendo el uso de exclusión de tripano azul en el hemacitómetro.

A continuación se da un ejemplo para ilustrar un aspecto preferido de la invención, aunque este no constituye limitación de su alcance.

EJEMPLO

En este ejemplo se cultivaron células Fet-J crónicamente infectadas con el virus de inmunodeficiencia felina (FIV) en un medio libre de suero como el Medio modificado DMEM:F12 o el medio AIM V, complementado con 2.5 mg/mL de ALBUMAX®, que es un derivado del BSA. Las células se cultivaron en suspensión en frascos Erlenmeyer sobre un agitador rotatorio a 150 rpm a 37°C. Las células fueron sembradas a una densidad de célula de 3 x 10⁵ células/mL viables. La densidad de las células se determino por exclusión de tripano azul en el hemacitómetro. La determinación de la expresión Gp 120 se llevó a cabo por el ensayo inmunsorbente de enzima enlazada (ELISA) usando anticuerpos monoclonales anti-FIV Gp 120. Los antibióticos evaluados para la complementación del FIV incluyeron gentamicina, neomicina y polimixina B. El medio fue inyectado con los antibióticos respectivos a una concentración de 30 microgramos/mL. Las densidades de célula se determinaron sobre una base de 24 horas por medio del método descrito anteriormente. Los resultados se muestra en la TABLA 1.

Tabla 1

Grupo Experimental	Concentración de Antibiótico (microgramos/mL)	Día 0 (células/mL)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Control	N/A	3.0×10^5	3.6×10^5	5.5×10^5	1.0×10^6	1.2×10^6	1.2×10^6
Gentamicina	30 μ g/mL	3.0×10^5	2.4×10^5	3.2×10^5	6.5×10^5	1.1×10^6	1.1×10^6
Neomicina	30 μ g/mL	3.0×10^5	4.7×10^5	7.8×10^5	1.2×10^6	1.3×10^6	1.8×10^6
Polimixina B	30 μ g/mL	3.0×10^5	2.9×10^5	4.6×10^5	5.8×10^5	6.6×10^5	6.6×10^5
Polimixina B Neomicina	30 μ g/mL + 30 μ g/mL	3.0×10^5	2.9×10^5	5.0×10^5	7.0×10^5	7.7×10^5	7.8×10^5

Los resultados de la tabla 1 muestran que las suspensiones de cultivos de célula complementadas con neomicina tuvieron el mejor crecimiento total e incrementaron las densidades de célula. La Gentamicina no tuvo un efecto significativo, siendo las densidades de célula diarias sustancialmente las mismas que las del control. Los cultivos complementados con Polimixina B o neomicina junto con polimixina B realmente suprimieron la densidad de la célula comparado con los cultivos en los que no se usó antibiótico y por consiguiente fueron mucho menos densos que aquellos en los que se usó neomicina.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a realizaciones particulares de esta, se debe apreciar que se pueden hacer muchos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu o alcance de la invención. Consecuentemente, la invención no se considera como limitada por la descripción anterior pero únicamente se limita por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES:

1. Un cultivo de célula que comprende al menos una célula huésped infectada con lentivirus y una cantidad promotora de crecimiento de un antibiótico que consiste esencialmente de neomicina o una sal o derivado biológicamente compatible del mismo.
2. El cultivo de célula de la reivindicación 1, en donde dicha neomicina esta presente en una cantidad de hasta aproximadamente 60 microgramos/mL de dicho cultivo.
3. El cultivo de célula de la reivindicación 1, en donde dicha célula huésped es infectada con al menos un lentivirus seleccionado del grupo que consiste de virus de anemia infecciosa equina, virus Maedi-visna, virus de neumonía progresiva, virus de artritis-encefalitis caprina, virus de inmunodeficiencia felina (FIV), virus de inmunodeficiencia en simios y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipo I y II.
4. El cultivo de célula de la reivindicación 3, donde dicho virus se selecciona del grupo que consiste de virus de Inmunodeficiencia felina (FIV), virus de inmunodeficiencia en simios y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipo I y II.
5. El cultivo de célula de la reivindicación 4, en donde dicho virus es el virus de inmunodeficiencia felina (FIV).
6. El cultivo de célula de la reivindicación 1, en donde dicha célula huésped es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de los linfocitos.
7. El cultivo de célula de la reivindicación 6, en donde dichos linfocitos son linfocitos de célula T.
8. El cultivo de célula de la reivindicación 7 en donde dichos linfocitos son seleccionados del grupo consistente en linfocito FetJ independiente de IL-2 y linfocito FL6.

9. El cultivo de célula de la reivindicación 1, en donde dicha neomicina está presente en una cantidad de 5 microgramos/mL aproximadamente.
10. El cultivo de célula de la reivindicación 9, en donde dicha cantidad de neomicina es efectiva para incrementar la densidad de dicho cultivo de célula.
11. El cultivo de célula de la reivindicación 10, en donde dicha cantidad de neomicina es efectiva para inhibir el crecimiento bacterial de dicho cultivo de célula.
12. El cultivo de célula de la reivindicación 11, en donde dicha neomicina está presente en una cantidad de 20 microgramos/mL aproximadamente.
13. El cultivo de célula de la reivindicación 12, en donde dicha neomicina está presente en una cantidad de 30 microgramos/mL aproximadamente.
14. El cultivo de célula de la reivindicación 5, en donde dicho cultivo de célula está presente en un medio libre de suero.
15. El cultivo de célula de la reivindicación 12, en donde las células de dicho cultivo de célula son sembradas en una densidad dentro del rango de aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 5×10^5 células/mL viables de cultivo de célula.
16. El cultivo de célula de la reivindicación 15, en donde las células de dicho cultivo de célula son sembradas a una densidad de 3×10^5 células/mL viables.
17. Un cultivo de célula que comprende al menos una célula huésped infectada con lentivirus y neomicina, en donde dicha neomicina este presente sustancialmente sin otro antibiótico en una cantidad que es efectiva para la inhibición de crecimiento bacterial y para el crecimiento de la densidad de dicho cultivo de célula.
18. El cultivo de célula de la reivindicación 17, en donde dicho cultivo de célula no contiene sustancialmente gentamicina o polimixina B.

19. El cultivo de célula de la reivindicación 17, en donde dicha neomicina está presente en dicho cultivo de célula en una cantidad dentro del rango de 5 microgramos/mL a 60 microgramos/mL aproximadamente de dicho cultivo de célula.

20. El cultivo de célula de la reivindicación 19, en donde dicha neomicina está presente en dicho cultivo de célula en una cantidad de al menos 20 microgramos/mL aproximadamente.

21. El cultivo de célula de la reivindicación 20, en donde dicha neomicina está presente en dicho cultivo de célula en una cantidad de al menos 30 microgramos/mL aproximadamente.

22. El cultivo de célula de la reivindicación 17, en donde dicho lentivirus es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de virus de anemia infecciosa equina, virus Maedi-visna, virus de neumonía progresiva, virus de artritis-encefalitis caprina, virus de inmunodeficiencia felina (FIV), virus de inmunodeficiencia en simios y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipo I y II.

23. El cultivo de célula de la reivindicación 22, en donde dicho virus se selecciona del grupo que consiste de virus de inmunodeficiencia felina (FIV), virus de inmunodeficiencia en simios y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipo I y II.

24. El cultivo de célula de la reivindicación 23, en donde dicho virus es el virus de inmunodeficiencia felina (FIV).

25. El cultivo de célula de la reivindicación 17, en donde dicha célula huésped es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de linfocitos.

26. El cultivo de célula de la reivindicación 25, en donde dicha célula huésped es un linfocito T.

27. El cultivo de célula de la reivindicación 26, en donde dicha célula huésped es al menos un miembro seleccionado del grupo consistente en linfocito FetJ independiente de IL-2 y linfocitos T FL6.

28. El cultivo de célula de la reivindicación 17, en donde las células de dicho cultivo de célula son sembradas a una densidad dentro de un rango de aproximadamente 1×10^5 a 5×10^5 células/mL viables.

29. El cultivo de célula de la reivindicación 28, en donde las células de dicho cultivo de célula son sembradas a una densidad de 3×10^5 células/mL viables aproximadamente.

30. Un método para incrementar la densidad de un cultivo de célula en el cual las células dentro de este han sido infectadas con un lentivirus, que comprende la adición a dicho cultivo de célula de un antibiótico consistente esencialmente en neomicina.

31. El método de la reivindicación 30, en donde dicha neomicina es adicionada en una cantidad entre aproximadamente 5 microgramos/mL a aproximadamente 60 microgramos/mL de cultivo de célula.

32. El método de la reivindicación 31, en donde dicha neomicina es adicionada en una cantidad que sea efectiva para inhibir el crecimiento bacteriano en dicho cultivo de célula.

33. El método de la reivindicación 32, en donde dicha neomicina es adicionada en una cantidad de al menos aproximadamente 20 microgramos/mL.

34. El método de la reivindicación 33, en donde dicha neomicina es adicionada en una cantidad de al menos aproximadamente 30 microgramos/mL.

35. El método de la reivindicación 30, el cual además comprende el sembrado de dicho cultivo de célula a una densidad dentro de un rango de aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 5×10^5 células/mL viables.

36. El método de la reivindicación 35, en donde dicho cultivo de célula es

sembrado a una densidad de aproximadamente 3×10^5 células/mL viables.

37. El método de la reivindicación 30, el cual además comprende la adición de al menos un complemento de cultivo a dicho cultivo de célula.

38. El método de la reivindicación 37, en donde dicho complemento de cultivo de célula es albúmina de suero bovino (BSA).

39. El método de la reivindicación 30, en donde dicha neomicina es efectiva para incrementar la densidad de las células en al menos 20% aprox.

40. El método de la reivindicación 39, en donde dicha neomicina es efectiva para incrementar la densidad de las células en al menos 33 1/3% aprox.

41. El método de la reivindicación 40, en donde dicha neomicina es efectiva para incrementar la densidad de las células en al menos 50% aprox.

42. Un método para cultivar un cultivo de células infectadas con lentivirus, que comprende la adición de neomicina sustancialmente sin polimixina B o gentamicina a dicho cultivo.

43. El método de la reivindicación 42, en donde dicha neomicina es adicionada en una cantidad dentro de un rango de aproximadamente 5 microgramos/mL a aproximadamente 60 microgramos/mL de cultivo de célula.

44. El método de la reivindicación 43, en donde dicha cantidad de neomicina es efectiva para inhibir el crecimiento bacteriano en dicho cultivo de célula.

45. El método de la reivindicación 43, en donde dicha cantidad de neomicina es al menos aproximadamente 20 microgramos/mL de cultivo de célula.

46. El método de la reivindicación 45, en donde dicha cantidad de neomicina es al menos aproximadamente 30 microgramos/mL de cultivo de célula.

47. El método de la reivindicación 42, el cual además comprende la adición de una cantidad efectiva de al menos un complemento de cultivo de célula a

dicho cultivo.

48. El método de la reivindicación 47, en donde dicho complemento de cultivo de célula es albúmina de suero bovino (BSA).

49. El método de la reivindicación 42, en donde dicho lentivirus es al menos un miembro seleccionado del grupo consistente en el virus de anemia infecciosa equina, el virus Maedi-visna, el virus de neumonía progresiva, virus de artritis-encefalitis caprina, virus de inmunodeficiencia felina (FIV), virus de inmunodeficiencia en simios y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipo I y II, y adicionalmente dicho cultivo de célula contiene células de linfocitos.

50. El método de la reivindicación 49, en donde dicho virus se selecciona del grupo consistente en virus de inmunodeficiencia felina (FIV), virus de inmunodeficiencia en simios y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipo I y II.

51. Una composición apropiada para un cultivo de células infectadas con lentivirus que comprende:

- a) Una cantidad mejoradora de la densidad de célula de un antibiótico consistente esencialmente de neomicina; y
- b) Al menos un complemento de cultivo de células.

52. La composición de la reivindicación 51, en donde dicha cantidad está dentro de un rango entre aproximadamente 5 microgramos/mL a aproximadamente 60 microgramos/mL de dicho cultivo de célula.

53. La composición de la reivindicación 52, en donde dicho complemento de cultivo de células es suero derivado de bovino.

54. La composición de la reivindicación 53, en donde dicho complemento de cultivo de células es albúmina de suero de bovino.

55. Una composición de cultivo de célula que comprende:

- a) Desde aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 5×10^5 células/mL viables de células Fet-J crónicamente infectadas con el virus de inmunodeficiencia felina;
- b) Al menos aproximadamente 10 microgramos/mL de un antibiótico consistente esencialmente de neomicina o su sal o derivado biológicamente compatible.

50
47

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-10-31-619
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

AFFIDAVIT

Yo, William H. Calnan, Subsecretario, Wyeth (conocida anteriormente como American Home Products Corporation), mediante el presente certifico que he comparado las copias adjuntas con, respectivamente, la Cesión original (U.S.S.N. 60/290,096) con fecha 25 de abril de 2001 de Terry Kaleung Ng a American Home Products Corporation y con la Cesión original (U.S.S.N. 60/290,096) con fecha 19 de abril de 2001 de Anne Christine Thomas a American Home Products Corporation, que dichas copias son copias verdaderas de los originales, y que las Cesiones han sido registradas en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos como un documento de Cesión.

Para ser usado en Colombia.

Fechado este día 14 de octubre de 2003 en Madison, New Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

SP
48

Subsecretario

Notario Público

525

49

Sello del Notario:
MARILYN L. MITCHELL
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

53
50

Acta No: AM100250L

Patente

Para: ☒ Derechos de los EE.UU. y/ ☒ Extranjeros

Para: ☒ Solicitud de los EE.UU. o ☐ Patente de los EE.UU.

Cesión de Invención

En consideración del pago por parte del CESIONARIO al CEDENTE de una causa contractual adecuada, el recibo de la cual se reconoce por el presente,

CEDENTE:

(1) **Nombre Completo del Inventor: Anne Christine THOMAS**

Residencia: 71 Franklin Heights, Rochester, New Hampshire 03867

Ciudadanía: EE.UU.

(2) **Nombre Completo del Inventor: Terry Kaleung Ng**

Residencia: 2027 N. 30 Court, Fort Dodge, Iowa 50501

Ciudadanía: EE.UU.

(3) **Nombre Completo del Inventor:**

51

Residencia:

Ciudadanía:

(4) Nombre Completo del Inventor:

Residencia:

Ciudadanía:

(5) Nombre Completo del Inventor:

Residencia:

Ciudadanía:

mediante el presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO:

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION

Five Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940-0874

y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO todos los derechos, títulos e intereses para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos para reivindicar prioridad, en y de la invención llamada:

33
52

**COMPOSICION Y METODO PARA AUMENTAR LA DENSIDAD DE LA CELULA
EN CULTIVOS DE CELULA INFECTADOS CON LENTIVIRUS**

e inventada por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si hubiese:

y la cual se encuentra en

[verificar y completar (a), (b), (c), (d) o (e)]

- (a) ☐ solicitud de patente de los EE.UU. ejecutada en fecha par con el presente
- (b) ☐ solicitud de patente de los EE.UU. ejecutada el:
- (c) ☒ solicitud provisional, no registrada aún, nombrando al inventor(es) anteriormente nombrado para la invención
- ☒ Etiqueta de correo expreso no. : **EL596536352US**
- (d) ☐ solicitud de los EE.UU. No. Serial registrada el:
- (e) ☐ Patente de los EE.UU. No. emitida el:

[también verifique (f) si la(s) solicitud(es) extranjera(s) también se está(n) cediendo]

- (f) ☒ y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho de reivindicar prioridad, incluyendo cualquiera y todas las mejoras reveladas en el presente y en y para todas las Patentes de Invención que se obtengan para dicha invención por la solicitud anteriormente mencionada o cualquiera provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación o sustituto de la misma registrada subsiguientemente y en cuanto a las Patentes de Invención cualquier reemisión o re-examen de la misma.

El CEDENTE por el presente conviene que ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen ha sido hecho o se hará o se celebrará que entre en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza al CESIONARIO para hacer solicitudes por y para recibir Patentes de Invención para dicha invención en cualquiera de dichos países en su propio nombre o en el nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE conviene y acuerda ejecutar o procurar cualquier aseguramiento posterior necesario del título sobre dicha invención y cualquier Patente de Invención que pueda emitir por eso y, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o procedimiento relacionado con ello y a ejecutar todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título

SA
SY

sobre dicha invención o cualquier Patente de Invención que pueda otorgarse para ello al CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, y que, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO ejecutar cualquier continuación, continuación en parte, divisional, renovación o sustituto de la misma y en cuanto a Patentes de Invención y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patentes de Invención para dicha invención o parte de la misma, todas las solicitudes y Patentes de Invención que se emitan por el presente se ceden al CESIONARIO, y hará todos los juramentos o declaraciones legales y hará todos los actos legales requeridos para procurar las mismas, sin más compensación, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes para que emita cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos para dicha invención, que resulte de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas al CESIONARIO.

ATESTIGUA mi firma y sello este día 25 de abril de 2001.

(firma: ilegible)

Anne Christine THOMAS

L.S.

Terry Kelung NG

L.S.

58
55

L.S.

L.S.

59
56

Reconocimiento

Estado de Iowa)
) ss:
Condado de Webster)

El día 25 de abril de 2001, Terry Kaleung Ng compareció personalmente ante mí, quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior y reconoció que él ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines expresados.

(firma: ilegible)
Notario Público

Sello del Notario:
Lucille J. Thorson
Mi Comisión Expira el 10 de julio de 2001

60
st

Acta No: AM100250L

Patente

Para: ☒ Derechos de los EE.UU. y/o ☒ Extranjeros

Para: ☒ Solicitud de los EE.UU. o ☐ Patente de los EE.UU.

Cesión de Invención

En consideración del pago por parte del CESIONARIO al CEDENTE de una causa contractual adecuada, el recibo de la cual se reconoce por el presente,

CEDENTE:

(1) Nombre Completo del Inventor: **Anne Christine THOMAS**

Residencia: **71 Franklin Heights, Rochester, New Hampshire 03867**

Ciudadanía: **EE.UU.**

(2) Nombre Completo del Inventor: **Terry Kaleung Ng**

Residencia: **2027 N. 30 Court, Fort Dodge, Iowa 50501**

Ciudadanía: **EE.UU.**

(3) Nombre Completo del Inventor:

58
58

Residencia:

Ciudadanía:

(4) Nombre Completo del Inventor:

Residencia:

Ciudadanía:

(5) Nombre Completo del Inventor:

•Residencia:

Ciudadanía:

mediante el presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO:

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION

Five Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940-0874

y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO todos los derechos, títulos e intereses para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos para reivindicar prioridad, en y de la invención llamada:

COMPOSICION Y METODO PARA AUMENTAR DENSIDAD DE LA CELULA EN CULTIVOS DE CELULA INFECTADOS CON LENTIVIRUS

e inventada por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si hubiese:

y la cual se encuentra en

[verificar y completar (a), (b), (c), (d) o (e)]

- (a) ☐ solicitud de patente de los EE.UU. ejecutada en fecha par con el presente
- (b) ☐ solicitud de patente de los EE.UU. ejecutada el:
- (f) ☒ solicitud provisional, no registrada aún, nombrando al inventor(es) anteriormente nombrado para la invención
☒ Etiqueta de correo expreso no. : **EL596536352US**
- (g) ☐ solicitud de los EE.UU. No. Serial registrada el:
- (h) ☐ Patente de los EE.UU. No. emitida el:

[también verifique (f) si la(s) solicitud(es) extranjera(s) también se está(n) cediendo]

- (f) ☒ y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

incluyendo el derecho de reivindicar prioridad, incluyendo cualquiera y todas las mejoras reveladas en el presente y en y para todas las Patentes de Invención que se obtengan para dicha invención por la solicitud anteriormente mencionada o cualquiera provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación o sustituto de la misma registrada subsiguientemente y en cuanto a las Patentes de Invención cualquier reemisión o re-examen de la misma.

El CEDENTE por el presente conviene que ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen ha sido hecho o se hará o se celebrará que entre en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza al CESIONARIO para hacer solicitudes por y para recibir Patentes de Invención para dicha invención en cualquiera de dichos países en su propio nombre o en el nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE conviene y acuerda ejecutar o procurar cualquier aseguramiento posterior necesario del título sobre dicha invención y cualquier Patente de Invención que pueda emitir por eso y, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o procedimiento relacionado con ello y a ejecutar todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título

sobre dicha invención o cualquier Patente de Invención que pueda otorgarse para ello al CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, y que, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO ejecutar cualquier continuación, continuación en parte, divisional, renovación o sustituto de la misma y en cuanto a Patentes de Invención y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patentes de Invención para dicha invención o parte de la misma, todas las solicitudes y Patentes de Invención que se emitan por el presente se ceden al CESIONARIO, y hará todos los juramentos o declaraciones legales y hará todos los actos legales requeridos para procurar las mismas, sin más compensación, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes para que emita cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos para dicha invención, que resulte de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas al CESIONARIO.

ATESTIGUA mi firma y sello este día 19 de abril de 2001.

(firma: ilegible)

Anne Christine THOMAS

L.S.

Terry Kelung NG

L.S.

68
62

L.S.

L.S.

L.S.

L.S.

Reconocimiento

Estado de New Hampshire)
) ss:
Condado de Rockingham)

El día 19 de abril de 2001, Anne Christine THOMAS compareció personalmente ante mí, quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior y reconoció que ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines expresados.

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello del Notario:

Stephanie E. Auclair, Notario Público

Mi Comisión Expira el 14 de marzo de 2006

66
63

Reconocimiento

Estado de _____)

) SS:

Condado de _____)

El día _____ de _____ de 2001, Terry Kaleung Ng compareció personalmente ante mí, quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior y reconoció que él ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines expresados.

Notario Público

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L Mitchell, Notario

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 20 de octubre de 2003
7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A184499
9. Sello/Estampilla
10. Firma:
- Sello del Estado de New Jersey (ilegible)

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 31 de octubre de 2003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Martha Lucía Arciniegas M., Traductora Oficial, Res. 1523 de 1988, Ministerio de Justicia, República de Colombia.


MARTHA LUCÍA ARCINIEGAS MARTÍNEZ
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION N. 1523 MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
Paula
731674
Primeros
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEÑADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
[Signature]
NOV 5 A 8 18
SE REALIZACIONES
1998.12.2

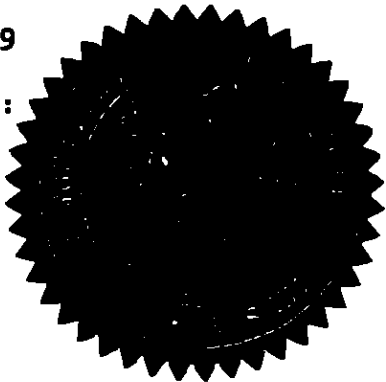
58
65
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 20TH DAY OF OCTOBER 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A184499
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

69
66

AFFIDAVIT

I, William H. Calnan, Assistant Secretary, Wyeth (formerly known as American Home Products Corporation), do hereby certify that the attached copies have been compared with, respectively, the original Assignment (U.S.S.N. 60/290,096) dated 25 April 2001 from Terry Kaleung Ng to American Home Products Corporation and with the original Assignment (U.S.S.N. 60/290,096) dated 19 April 2001 from Anne Christine Thomas to American Home Products Corporation, that the said copies are true copies of the originals, and that the Assignments have been recorded in the United States Patent and Trademark Office as one Assignment document.

To be used in Colombia.

Dated this 14th day of October 2003 at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth
(formerly known as American Home
Products Corporation)


William H. Calnan
Assistant Secretary

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
) SS:
County of Morris)

On this 14th day of October 2003 before me personally appeared William H. Calnan, Assistant Secretary, Wyeth (formerly known as American Home Products Corporation), to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and he acknowledged to me that he executed the same.


Notary Public

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 8, 2005

30
69

For: ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights
For: ☒ U.S. Application or ☐ U.S. Patent

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Anne Christine THOMAS
Residence: 71 Franklin Heights, Rochester, New Hampshire 03867
Citizenship: USA

(2) Full Name of Inventor: Terry Kaleung NG
Residence: 2027 N. 30 Court, Fort Dodge, Iowa 50501
Citizenship: USA

(3) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

(4) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

(5) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

American Home Products Corporation
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940-0874

51
68

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
COMPOSITION AND METHOD FOR INCREASING CELL DENSITY IN CELL CULTURES INFECTED WITH LENTIVIRUS

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in

[check and complete (a), (b), (c), (d) or (e)]

- (a) ☐ U.S. patent application executed on even date herewith.
(b) ☐ U.S. patent application executed on:
(c) ☒ U.S. provisional application, not yet filed, naming the above inventor(s) for the above-entitled invention
☒ Express mail label no.: EL596536352US
(d) ☐ U.S. application Serial No. filed on:
(e) ☐ U.S. Patent No. issued on:

[also check (f) if foreign application(s) is(are) also being assigned]

- (f) ☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefor and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefor in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

69

69

L.S.

Terry Kalcung NG

L.S.

L.S.

L.S.

L.S.

LS.

State of _____ }
County of _____ } ss:

Notary Public

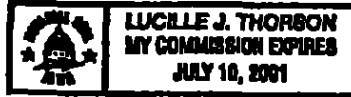
3/3
70

Acknowledgement

State of Iowa }
County of Webster }

On the 25th day of April 2001, Terry Kaleung NG, personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, of his own free will and for the purposes set forth.

Lucille J. Thorson
Notary Public



71

For: ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights
For: ☒ U.S. Application or ☐ U.S. Patent

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Anne Christine THOMAS
Residence: 71 Franklin Heights, Rochester, New Hampshire 03867
Citizenship: USA

(2) Full Name of Inventor: Terry Kaleung NG
Residence: 2027 N. 30 Court, Fort Dodge, Iowa 50501
Citizenship: USA

(3) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

(4) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

(5) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

American Home Products Corporation
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940-0874

32

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

COMPOSITION AND METHOD FOR INCREASING CELL DENSITY IN CELL CULTURES INFECTED WITH LENTIVIRUS

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in

[check and complete (a), (b), (c), (d) or (e)]

- (a) ☐ U.S. patent application executed on even date herewith.
- (b) ☐ U.S. patent application executed on:
- (c) ☒ U.S. provisional application, not yet filed, naming the above inventor(s) for the above-entitled invention
☒ Express mail label no.: EL596536352US
- (d) ☐ U.S. application Serial No. filed on:
- (e) ☐ U.S. Patent No. issued on:

[also check (f) if foreign application(s) is(are) also being assigned]

- (f) ☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefor and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefor in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

WITNESS my hand and seal this 19 day of April, 2001.


Anne Christine THOMAS

L.S.

Terry Kaleung NG

L.S.

L.S.

L.S.

L.S.

L.S.

Acknowledgement

State of New Hampshire

County of Rockingham

On the 19 day of April, 2001, Anne Christine THOMAS, personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, of his own free will and for the purposes set forth.


Notary Public

STEPHANIE E. AUCLAIR, Notary Public
My Commission Expires March 14, 2009

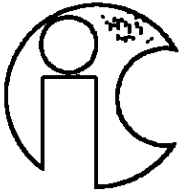
74

Acknowledgement

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____ 2001, Terry Kaleung NG, personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, of his own free will and for the purposes set forth.

Notary Public



2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
WYETH

REFERENCIA:	Radicación No.	03-098897
	Solicitud Internacional	PCT/US2002/14271
	Fecha inicio fase nacional	10/12/2001
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1400
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

27 NOV. 2003


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202052

WYETH