

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12N 15/86, 5/10, A61K 48/00		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/38325 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. September 1998 (03.09.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/00593 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. Februar 1998 (27.02.98) (30) Prioritätsdaten: 197 07 971.7 27. Februar 1997 (27.02.97) DE 198 08 438.2 27. Februar 1998 (27.02.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND, letztvertreten durch den PRÄSIDENTEN DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS [DE/DE]; Paul-Ehrlich-Strasse 51-59, D-63225 Langen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CICHUTEK, Klaus [DE/DE]; Großer Hasenpfad 114, D-60598 Frankfurt am Main (DE). STITZ, Jörn [DE/DE]; Weberstrasse 25, D-60318 Frankfurt am Main (DE). (74) Anwälte: VOSSIUS, Volker usw.; Holbeinstrasse 5, D-81679 München (DE).			(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 10. Dezember 1998 (10.12.98)
(54) Title: RETROVIRAL VECTORS, METHOD FOR THE PRODUCTION AND THE USE THEREOF FOR GENE TRANSFER IN CD4-POSITIVE CELLS (54) Bezeichnung: RETROVIRALE VEKTOREN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ZUR GENÜBERTRAGUNG IN CD4-POSITIVE ZELLEN (57) Abstract The invention relates to the production and use of retroviral vectors for cell-type specific gene transfer, specially to a production method of retroviral vectors containing capsid particles of murine leukemia virus (MLV) and envelope proteins of human immunodeficiency viruses (HIV) or simian immunodeficiency viruses (SIV). Said vectors can be used for gene transfer in selected cell types, specially in CD4-positive mammal cells. (57) Zusammenfassung Beschrieben ist die Herstellung und Verwendung retroviraler Vektoren für zelltypspezifischen Gentransfer, insbesondere ein Herstellungsverfahren von retroviralen Vektoren, die Kapsidpartikel des murinen Leukämievirus (MLV) und Hüllproteine humaner Immunschwächezellen (HIV) oder Affen-Immunschwächezellen (SIV) enthalten. Diese Vektoren können für die Gentransfer in ausgewählte Zelltypen, speziell in CD4-positive Säugerzellen verwendet werden.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/00593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12N15/86 C12N5/10 A61K48/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C12N A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SALMONS B. ET AL.: "CONSTRUCTION OF RETROVIRAL VECTORS FOR TARGETED DELIVERY AND EXPRESSION OF THERAPEUTIC GENES" LEUKEMIA, vol. 9, no. SUPPL. 01, 1 October 1995, pages S53-S60, XP000575934	1-3, 6, 7, 10-14
Y	see page S55, right-hand column, last paragraph - page S56, left-hand column, paragraph 1 see page S58, left-hand column, paragraph 3 --- -/--	4, 8, 9

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

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 August 1998

Date of mailing of the international search report

24/08/1998

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Mandl, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/00593

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WILK T. ET AL.: "Retained in vitro activity and cytopathogenicity of HIV-1 despite truncation of the C-terminal tail of the env gene product." VIROLOGY, vol. 189, 1992, pages 167-177, XP002074097 cited in the application see the whole document ---	4,9
Y	COSSET F.-L. ET AL.: "HIGH-TITER PACKAGING CELLS PRODUCING RECOMBINANT RETROVIRUSES RESISTANT TO HUMAN SERUM" JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 69, no. 12, 1 December 1995, pages 7430-7436, XP000569527 cited in the application see the whole document ---	8
X	MILLER N. ET AL.: "TARGETED VECTORS FOR GENE THERAPY" FASEB JOURNAL, vol. 9, no. 2, February 1995, pages 190-199, XP000616414 see page 190, right-hand column, line 20 - page 192, right-hand column, line 12 ---	1-3,6,7, 10-14
A	WO 96 30533 A (BAVARIAN NORDIC RESEARCH INST ;SALMONS BRIAN (DE); BAUMANN JOERG () 3 October 1996 see the whole document ---	1-14
A	VON KALLE C. ET AL.: "Increased gene transfer into human hematopoietic progenitor cells by extended in vitro exposure to a pseudotyped retroviral vector." BLOOD, vol. 84, no. 9, 1994, pages 2890-2897, XP000196799 see the whole document ---	1-14
A	TAKEUCHI Y. ET AL.: "Retroviral pseudotypes produced by rescue of a Moloney murine leukemia virus vector by C-type, but not D-type, retroviruses." VIROLOGY, vol. 186, 1992, pages 792-794, XP002074099 see the whole document --- -/--	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/00593

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	SCHIERLE B. S. ET AL.: "Pseudotyping of murine leukemia virus with the envelope glycoproteins of HIV generates a retroviral vector with specificity of infection for CD4-expressing cells." PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, vol. 94, August 1997, pages 8640-8645, XP002074100 see the whole document -----	1-14
P, X	MAMMANO F. ET AL.: "Truncation of the human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein allows efficient pseudotyping of Moloney murine leukemia virus particles and gene transfer into CD4+ cells." JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 71, no. 4, April 1997, pages 3341-3345, XP002074198 see the whole document -----	1-4, 6, 7, 9-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 98/00593

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

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

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

See Appendix
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

OBSERVATION: Although Claim 11 and Claim 14, insofar as the preparation of the active substance is carried out in vivo, relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Additional Application No

PCT/DE 98/00593

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9630533 A	03-10-1996	AU 5274696 A EP 0817860 A	16-10-1996 14-01-1998

PCT/DE 98/00593

IPK 6 C12N15/86 C12N5/10 A61K48/00

IPK 6 C12N A61K

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

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SALMONS B. ET AL.: "CONSTRUCTION OF RETROVIRAL VECTORS FOR TARGETED DELIVERY AND EXPRESSION OF THERAPEUTIC GENES" LEUKEMIA, Bd. 9, Nr. SUPPL. 01, 1. Oktober 1995, Seiten S53-S60, XP000575934	1-3,6,7, 10-14
Y	siehe Seite S55, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite S56, linke Spalte, Absatz 1 siehe Seite S58, linke Spalte, Absatz 3 ---	4,8,9
Y	WILK T. ET AL.: "Retained in vitro activity and cytopathogenicity of HIV-1 despite truncation of the C-terminal tail of the env gene product." VIROLOGY, Bd. 189, 1992, Seiten 167-177, XP002074097 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	4,9

-/--

X Siehe Anhang Patentfamilie

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24/08/1998

Mandl, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	COSSET F.-L. ET AL.: "HIGH-TITER PACKAGING CELLS PRODUCING RECOMBINANT RETROVIRUSES RESISTANT TO HUMAN SERUM" JOURNAL OF VIROLOGY, Bd. 69, Nr. 12, 1. Dezember 1995, Seiten 7430-7436, XP000569527 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	8
X	MILLER N. ET AL.: "TARGETED VECTORS FOR GENE THERAPY" FASEB JOURNAL, Bd. 9, Nr. 2, Februar 1995, Seiten 190-199, XP000616414 siehe Seite 190, rechte Spalte, Zeile 20 - Seite 192, rechte Spalte, Zeile 12 ---	1-3,6,7, 10-14
A	WO 96 30533 A (BAVARIAN NORDIC RESEARCH INST ;SALMONS BRIAN (DE); BAUMANN JOERG ()) 3. Oktober 1996 siehe das ganze Dokument ---	1-14
A	VON KALLE C. ET AL.: "Increased gene transfer into human hematopoietic progenitor cells by extended in vitro exposure to a pseudotyped retroviral vector." BLOOD, Bd. 84, Nr. 9, 1994, Seiten 2890-2897, XP000196799 siehe das ganze Dokument ---	1-14
A	TAKEUCHI Y. ET AL.: "Retroviral pseudotypes produced by rescue of a Moloney murine leukemia virus vector by C-type, but not D-type, retroviruses." VIROLOGY, Bd. 186, 1992, Seiten 792-794, XP002074099 siehe das ganze Dokument ---	1-14
P,X	SCHIERLE B. S. ET AL.: "Pseudotyping of murine leukemia virus with the envelope glycoproteins of HIV generates a retroviral vector with specificity of infection for CD4-expressing cells." PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, Bd. 94, August 1997, Seiten 8640-8645, XP002074100 siehe das ganze Dokument --- -/--	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/00593

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	MAMMANO F. ET AL.: "Truncation of the human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein allows efficient pseudotyping of Moloney murine leukemia virus particles and gene transfer into CD4+ cells." JOURNAL OF VIROLOGY, Bd. 71, Nr. 4, April 1997, Seiten 3341-3345, XP002074198 siehe das ganze Dokument -----	1-4,6,7, 9-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/ 00593

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

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

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Siehe Anlage
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

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

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

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

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

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

BEMERKUNG: Obwohl Anspruch 11 und Anspruch 14, soweit die Bereitstellung des Wirkstoffes in vivo erfolgt, sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/DE 98/00593

WO 9630533	A	03-10-1996	AU	5274696	A	16-10-1996
			EP	0817860	A	14-01-1998