



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20190742 T1



HR P20190742 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 14.06.2019.

(21) Broj predmeta: P20190742T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 18.04.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB2007004172
Datum podnošenja međunarodne prijave: 16.10.2007.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 07859236.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 16.10.2007.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2008047242
Datum međunarodne objave: 24.04.2008.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2076540 A2
Datum objave europske prijave patenta: 08.07.2009.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2076540 B1
Datum objave europskog patenta: 27.02.2019.

(31) Broj prve prijave: 06291628

(32) Datum podnošenja prve prijave: 19.10.2006.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

SANOFI, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, FR

**Peter U Park, c/o ImmunoGen Inc., 830 Winter Street, Waltham, MA
02451, US**

**Laura M. Bartle, c/o ImmunoGen Inc., 830 Winter Street, Waltham 02451,
MA, US**

Anna Skaletskaya, 128 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, US

**Viktor S. Golmakher, c/o ImmunoGen Inc., 830 Winter Street, Waltham,
MA 02451, US**

**Daniel Tavares, c/o ImmunoGen Inc., 830 Winter Street, Waltham 02451,
MA, US**

**Jutta Deckert, c/o ImmunoGen Inc., 830 Winter Street, Waltham 02451,
MA, US**

**Vincent Mikol, c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174,
Avenue de France, 75013 Paris, FR**

**Véronique Blanc, c/o Sanofi-Aventis, Département des Brevets, 174,
Avenue de France, 75013 Paris, FR**

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

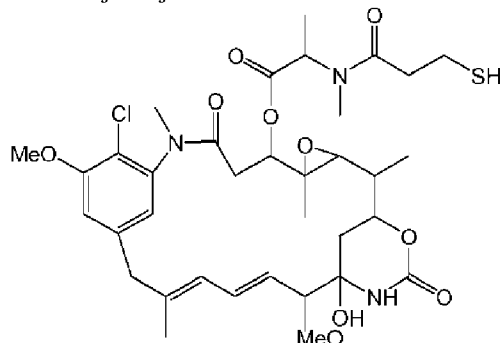
(54) Naziv izuma:

NOVA ANTI-CD38 PROTUTIJELA ZA LIJEČENJE RAKA

HR P20190742 T1

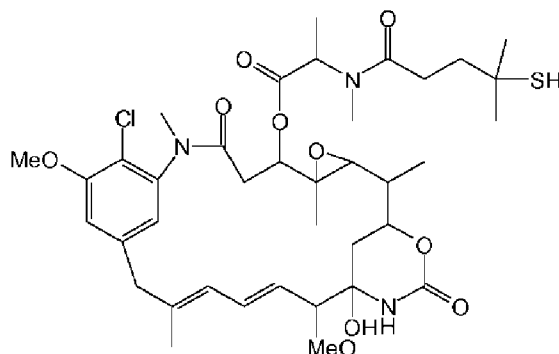
PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Protutijelo koje specifično veže CD38, naznačeno time što:
 - i. je navedeno protutijelo sposobno ubiti CD38⁺ stanicu apoptozom, stanično-posredovanom citotoksičnošću ovisnom o protutijelu (ADCC), i komplementarno ovisnom citotoksičnošću (CDC);
 - ii. navedeno protutijelo sadrži barem jedan teški lanac, barem jedan laki lanac i barem jednu ljudsku konstantnu regiju;
 - iii. navedeni teški lanac sadrži varijabilnu regiju koja ima sekvencu aminokiseline prema SEQ ID No.66; i
 - iv. navedeni laki lanac sadrži varijabilnu regiju koja ima sekvencu aminokiseline prema SEQ ID No.62.
2. Protutijelo prema zahtjevu 1, naznačeno time što je navedeno protutijelo sposobno ubiti navedenu CD38⁺ stanicu apoptozom u odsutnosti stromalnih stanica ili citokina izvedenih iz strome.
3. Protutijelo prema zahtjevu 1 ili 2, naznačeno time što navedena CD38⁺ stanica je stanica limfoma, stanica leukemije, ili stanica multiplog mijeloma.
4. Protutijelo prema zahtjevu 3, naznačeno time što navedena CD38⁺ stanica je stanica ne-Hodgkinovog limfoma (NHL), stanica Burkittovog limfoma (BL), stanica multiplog mijeloma (MM), stanica B kronične limfocitne leukemije (B-CLL), stanica B i T akutne limfocitne leukemije (ALL), stanica T-staničnog limfoma (TCL), stanica akutne mijeloične leukemije (AML), stanica leukemije vlasastih stanica (HCL), stanica Hodgkinovog limfoma (HL), ili stanica kronične mijeloične leukemije (CML).
5. Protutijelo prema zahtjevu 1, naznačeno time što:
 - navedeno protutijelo je sposobno ubiti barem 24 % Daudijevih stanica limfoma apoptozom u odsutnosti stromalnih stanica ili citokina izvedenih iz strome; i/ili
 - navedeno protutijelo je sposobno ubiti više od 7 % Ramosovih stanica limfoma apoptozom u odsutnosti stromalnih stanica ili citokina izvedenih iz strome; i/ili
 - navedeno protutijelo je sposobno ubiti više od 11 % MOLP-8 stanica multiplog mijeloma apoptozom u odsutnosti stromalnih stanica ili citokina izvedenih iz strome; i/ili
 - navedeno protutijelo je sposobno ubiti više od 36 % SU-DHL-8 stanica limfoma apoptozom u odsutnosti stromalnih stanica ili citokina izvedenih iz strome; i/ili
 - navedeno protutijelo je sposobno ubiti više od 62 % DND-41 stanica leukemije apoptozom u odsutnosti stromalnih stanica ili citokina izvedenih iz strome; i/ili
 - navedeno protutijelo je sposobno ubiti više od 27 % NU-DUL-1 stanica limfoma apoptozom u odsutnosti stromalnih stanica ili citokina izvedenih iz strome; i/ili
 - navedeno protutijelo je sposobno ubiti više od 9 % JVM-13 stanica leukemije apoptozom u odsutnosti stromalnih stanica ili citokina izvedenih iz strome; i/ili
 - navedeno protutijelo je sposobno ubiti više od 4 % HC-1 stanica leukemije apoptozom u odsutnosti stromalnih stanica ili citokina izvedenih iz strome.
6. Protutijelo prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačeno time što navedeno protutijelo veže CD38 s K_D od 3×10^{-9} M ili nižim.
7. Protutijelo prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, naznačeno time što navedeno protutijelo je humanizirano ili presvučeno protutijelo.
8. Protutijelo prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7, naznačeno time što navedena ljudska konstantna regija je ljudska IgG1/Kapa konstantna regija.
9. Konjugat koji sadrži protutijelo prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 8 vezano na citotoksično sredstvo.
10. Konjugat prema zahtjevu 9, naznačen time što je navedeno citotoksično sredstvo odabrano iz skupine koja sadrži majtanzinoid, mali lijek, derivat tomajmicina, derivat leptomicina, predlijevak, taksoid, CC-1065 i analog CC-1065.
11. Konjugat prema zahtjevu 10, naznačen time što:
 - navedeno citotoksično sredstvo je majtanzin DM1 s formulom:



ili

- navedeno citotoksično sredstvo je majtanzin DM4 s formulom :



ili

- navedeno citotoksično sredstvo je derivat tomajmicina odabran iz skupine koja sadrži:
 - 8,8'-[1,3-benzendiilbis(metilenoksi)]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-metoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[5-metoksi-1,3-benzendiilbis(metilenoksi)]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-metoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[1,5-pentandiilbis(oksi)]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-metoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[1,4-butanediilbis(oksi)]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-metoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[3-metil-1,5-pentandiilbis(oksi)]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-metoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[2,6-piridinediilbis(oksi)]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-metoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[4-(3-tert-butoksikarbonilaminopropiloksi)-2,6-piridinediilbis(metilenoksi)]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-metoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[5-(3-aminopropiloksi)-1,3-benzendiilbis(metilenoksi)]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-metoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[5-(N-metil-3-tert-butoksikarbonilaminopropil)-1,3-benzendiilbis(metilenoksi)]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-metoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[5-[3-(4-metil-4-metildisulfanil-pentanilamino)propiloksi]-1,3-benzendiilbis(metilenoksi)]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-metoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[5-acetiltioetil-1,3-benzendiilbis(metilenoksi)]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-metoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - tert-butil ester bis-[2-[(S)-2-metilen-7-metoksi-5-okso-1,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloksi]-etil]-karbaminske kiseline
 - 8,8'-[3-(2-acetiltioetil)-1,5-pentandiilbis(oksi)]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-metoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[5-(N-4-merkato-4,4-dimetilbutanoil)amino-1,3-benzendiilbis(metilenoksi)]-bis[7-metoksi-2-metilen-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[5-(N-4-metilditio-4,4-dimetilbutanoil)amino-1,3-benzendiilbis(metilenoksi)]-bis[7-metoksi-2-metilen-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[5-(N-metil-N-(2-merkato-2,2-dimetiletil)amino-1,3-benzendiil(metilenoksi)]-bis[7-metoksi-2-metilen-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[5-(N-metil-N-(2-metilditio-2,2-dimetiletil)amino-1,3-benzendiil(metilenoksi)]-bis[7-metoksi-2-metilen-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[(4-(2-(4-merkato-4-metil)-pentanamido-etoksi)-piridin-2,6-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[(1-(2-(4-metil-4-metildisulfanil)-pentanamido-etoksi)-benzen-3,5-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[(4-(3-(4-metil-4-metildisulfanil)-pentanamido-propoksi)-piridin-2,6-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[(4-(4-(4-metil-4-metildisulfanil)-pentanamido-butoksi)-piridin-2,6-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[(4-(3-[4-(4-metil-4-metildisulfanil-pentanoil)-piperazin-1-il]-propil)-piridin-2,6-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[(1-(3-[4-(4-metil-4-metildisulfanil-pentanoil)-piperazin-1-il]-propil)-benzen-3,5-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]

- 8,8'-[(4-(2-{2-[2-(4-metil-4-metildisulfanil-pentanoilamino)-etoksi]-etoksi]-etoksi)-etoksi]-etoksi]-piridin-2,6-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[(1-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(4-metil-4-metildisulfanil-pentanoilamino)-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etoksi)-etoksi]-benzen-3,5-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[(1-(2-f2-[2-(4-metil-4-metildisulfanil-pentanoilamino)-etoksi]-etoksi)-etoksi)-etoksi]-benzen-3,5-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[(4-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(4-metil-4-metildisulfanil-pentanoilamino)-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etoksi]-etoksi)-etoksi]-piridin-2,6-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[(1-(2-[metil-(2-metil-2-metildisulfanil-propil)-amino]-etoksi)-etoksi)-benzen-3,5-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[(4-(3-[metil-(4-metil-4-metildisulfanil-pentanoil)-amino]-propil)-piridin-2,6-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[(4-(3-[metil-(2-metil-2-metildisulfanil-propil)-amino]-propil)-piridin-2,6-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on]
 - 8,8'-[(1-(4-metil-4-metildisulfanil)-pentanamido)-benzen-3,5-dimetil)-dioksi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoksi-1,2,3,11a-tetrahidro-pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on], ili
 - navedeno citotoksično sredstvo je derivat leptomicina odabran iz skupine koju čine:
 - (2-Metilsulfanil-etil)-amid (2E,10E,12E,16Z,18E)-(R)-6-Hidroksi-3,5, 7,9,11,15,17-heptametil-19-((2S,3S)-3-metil-6-okso-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-8-okso-nonadeka-2,10,12,16,18-pentaenske kiseline
 - Bis-[(2-merkaptetil)-amid (2E,10E,12E,16Z,18E)-(R)-6-hidroksi-3,5,7,9, 11,15,17-heptametil-19-((2S,3S)-3-metil-6-okso-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-8-okso-nonadeka-2,10,12,16,18-pentaenske kiseline]
 - (2-Merkapto-etil)-amid (2E,10E,12E,16Z,18E)-(R)-6-hidroksi-3,5,7,9,11, 15,17-heptametil-19-((2S,3S)-3-metil-6-okso-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-8-okso-nonadeka-2,10,12,16,18-pentaenske kiseline
 - (2-Metildisulfanil-etil)-amid (2E,10E,12E,16Z,18E)-(R)-6-hidroksi-3,5,7,9,11,15,17-heptametil-19-((2S,3S)-3-metil-6-okso-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-8-okso-nonadeka-2,10,12,16,18-pentaenske kiseline
 - (2-Metil-2-metildisulfanil-propil)-amid (2E,10E,12E,16Z,18E)-(R)-6-hidroksi-3,5,7,9,11,15,17-heptametil-19-((2S,3S)-3-metil-6-okso-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-8-okso-nonadeka-2,10,12,16,18-pentaenske kiseline
 - (2-Merkapto-2-metil-propil)-amid (2E,10E,12E,16Z,18E)-(R)-6-hidroksi-3,5,7,9,11,15,17-heptametil-19-((2S,3S)-3-metil-6-okso-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-8-okso-nonadeka-2,10,12,16,18-pentaenske kiseline.
12. Protutijelo prema bilo kojem od zahtjeva 1-8, ili konjugat prema bilo kojem od zahtjeva 9-11, naznačeno time što je za uporabu kao lijek.
 13. Farmaceutski pripravak naznačen time što sadrži protutijelo prema bilo kojem od zahtjeva 1-8, ili konjugat prema bilo kojem od zahtjeva 9-11, te farmaceutski prihvatljiv nosač ili pomoćne tvari.
 14. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 13, naznačen time što navedeni pripravak sadrži daljnje terapijsko sredstvo.
 15. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 14, naznačen time što daljnje terapijsko sredstvo je antagonist epidermalnog faktora rasta (EGF), faktora rasta fibroblasta (FGF), faktora rasta hepatocita (HGF), tkivnog faktora (TF), proteina C, proteina S, faktora rasta izvedenog iz trombocita (PDGF), heregulina, makrofag stimulirajućeg proteina (MSP) ili vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), ili antagonist receptora za epidermalni faktor rasta (EGF), faktora rasta fibroblasta (FGF), faktora rasta hepatocita (HGF), tkivnog faktora (TF), proteina C, proteina S, faktora rasta izvedenog iz trombocita (PDGF), heregulina, makrofag stimulirajućeg proteina (MSP), ili vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), uključujući receptor HER2, receptor HER3, c-MET, i druge receptore tirozin kinaza; ili navedeno daljnje terapijsko sredstvo je protutijelo usmjereno protiv klastera diferencijacijskog antigena odabranog iz skupine koja sadrži CD3, CD14, CD19, CD20, CD22, CD25, CD28, CD30, CD33, CD36, CD40, CD44, CD52, CD55, CD59, CD56, CD70, CD79, CD80, CD103, CD134, CD137, CD138, i CD152.
 16. Protutijelo prema bilo kojem od zahtjeva 1-8, ili konjugat prema bilo kojem od zahtjeva 9-11, naznačeno time što je za uporabu za liječenje raka ili autoimune bolesti.
 17. Protutijelo ili konjugat za uporabu prema zahtjevu 16, naznačeno time što navedeni rak je multipli mijelom.
 18. Protutijelo ili konjugat za uporabu prema zahtjevu 16 naznačeno time što navedeni rak je limfom B-stanica.
 19. Protutijelo ili konjugat za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 16 do 18, naznačeno time što liječenje nadalje obuhvaća uporabu daljnjeg terapijskog sredstva u istom ili u drugom pripravku.
 20. Protutijelo ili konjugat za uporabu prema zahtjevu 19, naznačeno time što daljnje terapijsko sredstvo je antagonist faktora rasta fibroblasta (FGF), faktora rasta hepatocita (HGF), tkivnog faktora (TF), proteina C, proteina S, faktora rasta izvedenog iz trombocita (PDGF), heregulina, makrofag stimulirajućeg proteina (MSP) ili vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), ili antagonist receptora za epidermalni faktor rasta (EGF), faktora rasta

fibroblasta (FGF), faktora rasta hepatocita (HGF), tkivnog faktora (TF), proteina C, proteina S, faktora rasta izvedenog iz trombocita (PDGF), heregulina, makrofag stimulirajućeg proteina (MSP), ili vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), uključujući receptor HER2, receptor HER3, c-MET, i druge receptore tirozin kinaza; ili navedeno daljnje terapijsko sredstvo je protutijelo usmjereno protiv klastera diferencijacijskog antigena odabranog iz skupine koja sadrži CD3, CD14, CD19, CD20, CD22, CD25, CD28, CD30, CD33, CD36, CD40, CD44, CD52, CD55, CD59, CD56, CD70, CD79, CD80, CD103, CD134, CD137, CD138, i CD152.

21. Polinukleotid naznačen time što:

- navedeni polinukleotid kodira protutijelo kako je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-8; ili
- navedeni polinukleotid kodira teški lanac i laki lanac protutijela tijela kako je definirano u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-8.

22. Rekombinantni vektor naznačen time što sadrži polinukleotid prema zahtjevu 21.

23. Stanica domaćin naznačena time što sadrži vektor prema zahtjevu 22.