



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20201811 T1

HR P20201811 T1

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

(51) MKP:

A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 08.01.2021.

(21) Broj predmeta: P20201811T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 13.11.2020.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2015002305
Datum podnošenja međunarodne prijave: 18.11.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 15798327.1
Datum podnošenja europske prijave patenta: 18.11.2015.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2016078761
Datum međunarodne objave: 26.05.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3220947 A1
Datum objave europske prijave patenta: 27.09.2017.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3220947 B1
Datum objave europskog patenta: 28.10.2020.

(31) Broj prve prijave: PCT/EP2014/003076 (32) Datum podnošenja prve prijave: 18.11.2014. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: WO

(73) Nositelji patenta:

Humabs Biomed S.A., Via dei Gaggini 3, 6500 Bellinzona, CH
Institut Pasteur, 25-28, rue du Dr. Roux, 75724 Paris Cedex 15, FR
Davide Corti, c/o Humabs BioMed SA, Via dei Gaggini, 3, 6500
Bellinzona, CH
Hervé Bourhy, 6 rue Jean Jaures, 92370 Chaville, FR

(72) Izumitelji:

(74) Zastupnik:

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

(54) Naziv izuma:

**PROTUTIJELA KOJA SNAŽNO NEUTRALIZIRAJU VIRUS BJESNOĆE I DRUGE
LYSSAVIRUSE I NJHOVA UPOTREBA**

HR P20201811 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Izolirano protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, koje neutralizira infekciju lyssavirusom, **naznačeno time što** protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen, sadrži aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 165-169 i 171, redom, ili u SEQ ID NOs: 165-168 i 170-171, redom.
2. Protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen, prema patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time što** protutijelo ili fragment koji veže antigen sadrži varijabilnu regiju teškog lanca koja ima najmanje 80% identičnosti sekvence s aminokiselinskom sekvencom iz SEQ ID NO: 179 i varijabilnu regiju lakog lanca koja ima najmanje 80% identičnosti sekvence s aminokiselinskom sekvencom iz SEQ ID NO: 180.
3. Protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen, prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačeno time što** protutijelo ili fragment koji veže antigen sadrži varijabilnu regiju teškog lanca kako je navedeno u SEQ ID NO: 179 i varijabilnu regiju lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NO: 180.
4. Protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačeno time što** je protutijelo ili fragment koji veže antigen ljudsko protutijelo, monoklonsko protutijelo, ljudsko monoklonsko protutijelo, pročišćeno protutijelo, jednolančano protutijelo, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv ili scFv.
5. Protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, **naznačeno time što** je za uporabu u profilaksi, liječenju ili ublažavanju infekcije s RABV i/ili ne-RABV lyssavirusima, poželjno RABV i/ili ne-RABV lyssavirusima filogrupe I, poželjnije RABV i/ili EBLV-1.
6. Protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen, za uporabu prema patentnom zahtjevu 5, **naznačeno time što** uporaba obuhvaća primjenu navedenog protutijela u kombinaciji s drugim izoliranim monoklonskim protutijelom koje neutralizira infekciju lyssavirusom i koje sadrži (i) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 93-97 i 99 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 93-96 i 98-99, redom; (ii) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 1-5 i 7 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 1-4 i 6-7, redom; (iii) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 19-23 i 25 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 19-22 i 24-25, redom; (iv) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 37-41 i 43 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 37-40 i 42-43, redom; (v) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 55-59 i 61 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 55-58 i 60-61, redom; (vi) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 75-79 i 81 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 75-78 i 80-81, redom; (vii) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 111-115 i 117 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 111-114 i 116-117, redom; (viii) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 129-133 i 135 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 129-132 i 134-135, redom; (ix) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 147-151 i 153 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 147-150 i 152-153, redom; (x) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 183-187 i 189 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 183-186 i 188-189, redom; ili (xi) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 201-205 i 207 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 201-204 i 206-207, redom; te pri čemu se oba protutijela vežu specifično za različite epitope na glikoproteinu G od RABV, poželjno pri čemu se protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen, veže na antigensko mjesto I ili III na glikoproteinu G od RABV i drugo protutijelo, koje se primjenjuje u kombinaciji, veže na druga antigenska mjesta I ili III na glikoproteinu G od RABV.
7. Protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen, za uporabu prema patentnom zahtjevu 6, **naznačeno time što** drugo protutijelo koje se primjenjuje u kombinaciji sadrži aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 93-97 i 99, redom, ili u SEQ ID NOs: 93-96 i 98-99, redom.
8. Protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen, za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 6 do 7, **naznačeno time što** se protutijelo i drugo protutijelo, koje se primjenjuje u kombinaciji, primjenjuju u ekvimolarnim količinama.
9. Molekula nukleinske kiseline naznačena time što sadrži polinukleotid koji kodira protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 - 4.
10. Vektor naznačen time što sadrži molekulu nukleinske kiseline prema patentnom zahtjevu 9.
11. Izolirana stanica naznačena time što eksprimira protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4; ili sadrži vektor prema zahtjevu 10.

12. Farmaceutski pripravak naznačen time što sadrži protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, nukleinsku kiselinu prema zahtjevu 9, vektor prema zahtjevu 10, ili izoliranu stanicu prema zahtjevu 11, i farmaceutski prihvatljivo pomoćno sredstvo, razrjeđivač ili nosač.
13. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 12 naznačen time što sadrži najmanje dva protutijela, ili njihove fragmente koji vežu antigen, pri čemu je jedno od najmanje dva protutijela, ili njihovi fragmenti koji vežu antigen, protutijelo, ili fragment koji veže antigen prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, i drugo protutijelo/protutijela, ili njihov fragment ili fragmenti koji vežu antigen, sadrži(e) (i) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 93-97 i 99 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 93-96 i 98-99, redom; (ii) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 1-5 i 7 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 1-4 i 6-7, redom; (iii) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 19-23 i 25 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 19-22 i 24-25, redom; (iv) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 37-41 i 43 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 37-40 i 42-43, redom; (v) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 55-59 i 61 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 55-58 i 60-61, redom; (vi) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 75-79 i 81 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 75-78 i 80-81, redom; (vii) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 111-115 i 117 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 111-114 i 116-117, redom; (viii) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 129-133 i 135 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 129-132 i 134-135, redom; (ix) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 147-151 i 153 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 147-150 i 152-153, redom; (x) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 183-187 i 189 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 183-186 i 188-189, redom; i/ili (xi) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 201-205 i 207 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 201-204 i 206-207, redom, pri čemu se najmanje dva antitijela ili njihovi fragmenti koji vežu antigen, specifično vežu za različite epitope na glikoproteinu G od RABV, poželjno pri čemu se jedno protutijelo od najmanje dva protutijela veže na antigensko mjesto I na glikoproteinu G od RABV i drugo protutijelo od najmanje dva protutijela veže se na antigensko mjesto III na glikoproteinu G od RABV.
14. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 13, naznačen time što jedno od najmanje dva protutijela ili njihovi fragmenti koji vežu antigen sadrže aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 93-97 i 99 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 93-96 i 98-99, redom, i drugo od najmanje dva protutijela sadrži aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 165-169 i 171 ili u SEQ ID NOs: 165-168 i 170-171, redom.
15. Protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, nukleinska kiselina prema zahtjevu 9, vektor prema zahtjevu 10, izolirana stanica prema zahtjevu 11, ili farmaceutski pripravak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 12 do 14 naznačeno time što je za uporabu u (i) profilaksi, posebno profilaksi nakon izlaganja, liječenju ili ublažavanju infekcije s RABV i/ili ne-RABV lyssavirusom; za (ii) cijepljenje protiv infekcije s RABV i/ili ne-RABV lyssavirusom; ili za (iii) dijagnozu infekcije s RABV i/ili infekcije drugim lyssavirusom.
16. Uporaba protutijela ili njegovog fragmenta koji veže antigen, prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, naznačena time što je za praćenje kvalitete cjepiva protiv RABV ili protiv ne-RABV lyssavirusa provjerom da li antigen navedenog cjepiva sadrži specifični epitop u ispravnoj konformaciji.
17. Komplet dijelova koji sadrži najmanje dva različita protutijela, ili njihove fragmente koji vežu antigen, koja neutraliziraju infekciju lyssavirusom, pri čemu jedno od najmanje dva protutijela, ili njihovi fragmenti koji vežu antigen, je protutijelo, ili fragment koji veže antigen prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, a drugo protutijelo/protutijela, ili njihovi fragment(i) koji vežu antigen, se specifično veže za drugi epitop na glikoproteinu G iz RABV.
18. Komplet dijelova prema patentnom zahtjevu 17, naznačen time što komplet sadrži najmanje dva različita protutijela, ili njihove fragmente koji vežu antigen, pri čemu jedno od najmanje dva protutijela, ili njihovi fragmenti koji vežu antigen, je protutijelo, ili fragment koji veže antigen prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, i drugo protutijelo/protutijela, ili njihovi fragment(i) koji vežu antigen, sadrži(e) (i) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog

lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 93-97 i 99 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 93-96 i 98-99, redom; (ii) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 1-5 i 7 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 1-4 i 6-7, redom; (iii) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 19-23 i 25 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 19-22 i 24-25, redom; (iv) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 37-41 i 43 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 37-40 i 42-43, redom; (v) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 55-59 i 61 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 55-58 i 60-61, redom; (vi) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 75-79 i 81 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 75-78 i 80-81, redom; (vii) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 111-115 i 117 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 111-114 i 116-117, redom; (viii) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 129-132 i 134-135, redom; (ix) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 147-151 i 153 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 147-150 i 152-153, redom; (x) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 183-187 i 189 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 183-186 i 188-189, redom; i/ili (xi) aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 201-205 i 207 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 201-204 i 206-207, redom,

pri čemu se protutijela ili njihovi fragmenti koji vežu antigen, specifično vežu za različite epitope na glikoproteinu G od RABV, poželjno pri čemu se jedno protutijelo od najmanje dva protutijela veže za antigensko mjesto I na glikoproteinu G od RABV i drugo protutijelo od najmanje dva protutijela se veže za antigensko mjesto III na glikoproteinu G od RABV.

19. Komplet dijelova prema patentnom zahtjevu 17 ili 18, naznačen time što najmanje jedno od najmanje dva protutijela ili njihovi fragmenti koji vežu antigen sadrže aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 93-97 i 99 ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 93-96 i 98-99, redom, i drugo od najmanje dva protutijela sadrži aminokiselinske sekvence CDRH1, CDRH2, i CDRH3 teškog lanca i aminokiselinske sekvence CDRL1, CDRL2, i CDRL3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 165-169 i 171 ili u SEQ ID NOs: 165-168 i 170-171, redom.