



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20192249 T1

HR P20192249 T1

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

(51) MKP:

A61K 38/47 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
C12N 9/26 (2006.01)
A61K 38/43 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 06.03.2020.

(21) Broj predmeta: P20192249T

(22) Datum podnošenja zahtjeva: 13.12.2019.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16189970.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 28.12.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3130347 A1
Datum objave europske prijave patenta: 15.02.2017.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3130347 B1
Datum objave europskog patenta: 18.09.2019.

(31) Broj prve prijave: 201161631313 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 30.12.2011. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201261796208 P 01.11.2012. US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 12816624.6 28.12.2012.

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Halozyme, Inc., 11388 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121, US
Ge Wei, 11530 Miro Circle, San Diego, CA 92131, US
H. Michael Shepard, 13225 Bavarian Drive, San Diego, CA 92129, US
Qiping Zhao, 11240 Windbook Way, San Diego, CA 92131, US
Robert James Connor, 451 Lexington Circle, Oceanside, CA 92057, US

(74) Zastupnik:

ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **VARIJANTE PH20 POLIPEPTIDA, NJIHOVE FORMULACIJE I UPORABE**

HR P20192249 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Modificirani PH20 polipeptid, koji sadrži jednu ili više aminokiselinskih zamjena u nemodificiranom PH20 polipeptidu, naznačen time što:

nemodificirani PH20 polipeptid se sastoji od sekvence aminokiselina navedene u SEQ ID NO: 3, 7 ili 32-66; modificirani PH20 polipeptid ispoljava aktivnost hijaluronidaze koja je najmanje 120% od aktivnosti hijaluronidaze u poređenju sa nemodificiranim PH20 polipeptidom koji ne sadrži aminokiselinsku zamjenu (zamjene); aminokiselinska zamjena je na položaju koji odgovara položaju izabranom od 1, 12, 15, 24, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 37, 39, 46, 48, 52, 58, 63, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 84, 86, 87, 92, 93, 94, 97, 118, 120, 127, 131, 135, 141, 142, 147, 148, 150, 151, 152, 155, 156, 163, 164, 165, 166, 169, 170, 174, 198, 206, 209, 212, 213, 215, 219, 233, 234, 236, 238, 247, 257, 259, 260, 261, 263, 269, 271, 272, 276, 277, 278, 282, 291, 293, 305, 308, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 320, 324, 325, 326, 328, 347, 353, 359, 371, 377, 380, 389, 392, 395, 399, 405, 407, 409, 410, 418, 419, 421, 425, 431, 433, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 445, 446 i 447 u vezi sa aminokiselinskim položajima navedenim u SEQ ID NO:3, pri čemu odgovarajući aminokiselinski položaji su identificirani poravnanjem PH20 polipeptida sa polipeptidom koji ima sekvencu aminokiselina navedenu u SEQ ID NO:3, uz uvjet da ako modificirani PH20 polipeptid obuhvaća samo jednu aminokiselinsku zamjenu, zamjena ne odgovara aminokiselinskoj zamjeni N219A u vezi sa aminokiselinskim položajima navedenim u SEQ ID NO:3; i modificirani PH20 polipeptid sadrži do 10 aminokiselinskih zamjena u usporedbi sa nemodificiranim PH20 polipeptidom koji ne sadrži zamjenu (zamjene).

2. Modificirani PH20 polipeptid prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što aminokiselinska zamjena je izabrana od: histidina (H) na položaju koji odgovara položaju 1; Q na položaju koji odgovara položaju 1; V na položaju koji odgovara položaju 15; E na položaju koji odgovara položaju 24; H na položaju koji odgovara položaju 24; K na položaju koji odgovara položaju 27; R na položaju koji odgovara položaju 27; E na položaju koji odgovara položaju 29; I na položaju koji odgovara položaju 29; L na položaju koji odgovara položaju 29; M na položaju koji odgovara položaju 29; P na položaju koji odgovara položaju 29; S na položaju koji odgovara položaju 29; V na položaju koji odgovara položaju 29; G na položaju koji odgovara položaju 30; H na položaju koji odgovara položaju 30; K na položaju koji odgovara položaju 30; M na položaju koji odgovara položaju 30; R na položaju koji odgovara položaju 30; S na položaju koji odgovara položaju 30; A na položaju koji odgovara položaju 31; C na položaju koji odgovara položaju 31; H na položaju koji odgovara položaju 31; I na položaju koji odgovara položaju 31; K na položaju koji odgovara položaju 31; L na položaju koji odgovara položaju 31; P na položaju koji odgovara položaju 31; R na položaju koji odgovara položaju 31; S na položaju koji odgovara položaju 31; T na položaju koji odgovara položaju 31; V na položaju koji odgovara položaju 31; F na položaju koji odgovara položaju 32; G na položaju koji odgovara položaju 32; H na položaju koji odgovara položaju 32; W na položaju koji odgovara položaju 33; F na položaju koji odgovara položaju 37; N na položaju koji odgovara položaju 39; T na položaju koji odgovara položaju 39; F na položaju koji odgovara položaju 48; H na položaju koji odgovara položaju 48; N na položaju koji odgovara položaju 48; W na položaju koji odgovara položaju 63; V na položaju koji odgovara položaju 67; A na položaju koji odgovara položaju 69; C na položaju koji odgovara položaju 69; F na položaju koji odgovara položaju 69; G na položaju koji odgovara položaju 69; I na položaju koji odgovara položaju 69; L na položaju koji odgovara položaju 69; M na položaju koji odgovara položaju 69; P na položaju koji odgovara položaju 69; R na položaju koji odgovara položaju 69; W na položaju koji odgovara položaju 69; Y na položaju koji odgovara položaju 69; R na položaju koji odgovara položaju 71; S na položaju koji odgovara položaju 71; M na položaju koji odgovara položaju 72; Q na položaju koji odgovara položaju 72; H na položaju koji odgovara položaju 73; L na položaju koji odgovara položaju 73; W na položaju koji odgovara položaju 73; F na položaju koji odgovara položaju 75; L na položaju koji odgovara položaju 75; R na položaju koji odgovara položaju 75; T na položaju koji odgovara položaju 75; C na položaju koji odgovara položaju 87; T na položaju koji odgovara položaju 87; Y na položaju koji odgovara položaju 87; C na položaju koji odgovara položaju 92; I na položaju koji odgovara položaju 93; L na položaju koji odgovara položaju 93; R na položaju koji odgovara položaju 93; T na položaju koji odgovara položaju 93; R na položaju koji odgovara položaju 94; Q na položaju koji odgovara položaju 118; F na položaju koji odgovara položaju 120; V na položaju koji odgovara položaju 120; Y na položaju koji odgovara položaju 120; D na položaju koji odgovara položaju 135; G na položaju koji odgovara položaju 135; R na položaju koji odgovara položaju 135; H na položaju koji odgovara položaju 141; Y na položaju koji odgovara položaju 141; R na položaju koji odgovara položaju 147; V na položaju koji odgovara položaju 147; K na položaju koji odgovara položaju 148; G na položaju koji odgovara položaju 150; K na položaju koji odgovara položaju 151; L na položaju koji odgovara položaju 151; M na položaju koji odgovara položaju 151; Q na položaju koji odgovara položaju 151; R na položaju koji odgovara položaju 151; R na položaju koji odgovara položaju 152; G na položaju koji odgovara položaju 155; K na položaju koji odgovara položaju 155; D na položaju koji odgovara položaju 156; A na položaju koji odgovara položaju 163; E na položaju koji odgovara položaju 163; K na položaju koji odgovara položaju 163; R na položaju koji odgovara položaju 163; M na položaju koji odgovara položaju 164; D na položaju koji odgovara položaju 165; N na položaju koji odgovara položaju 165; R na položaju koji odgovara položaju 170; D na položaju koji odgovara položaju 198; N na položaju koji odgovara položaju 212; M na položaju koji odgovara položaju 215; S na položaju koji odgovara položaju 219; K na položaju koji odgovara položaju 233; R na položaju koji odgovara položaju 233; R na položaju koji odgovara položaju 236; I na položaju

- koji odgovara položaju 431; H na položaju koji odgovara položaju 431; K na položaju koji odgovara položaju 431; Q na položaju koji odgovara položaju 431; R na položaju koji odgovara položaju 431; S na položaju koji odgovara položaju 431; V na položaju koji odgovara položaju 431; L na položaju koji odgovara položaju 433; R na položaju koji odgovara položaju 433; V na položaju koji odgovara položaju 439; H na položaju koji odgovara položaju 440; R na položaju koji odgovara položaju 440; A na položaju koji odgovara položaju 443; M na položaju koji odgovara položaju 443; M na položaju koji odgovara položaju 445; i/ili sa P na položaju koji odgovara položaju 445, u vezi sa aminokiselinskim položajima navedenim u SEQ ID NO:3.
4. Modificirani PH20 polipeptid prema patentnom zahtjevu 1, koji sadrži sekvencu aminokiselina navedenu u bilo kojoj od SEQ ID NOS: 73, 78, 91, 95, 96, 105, 106, 108, 109, 111, 112, 113, 115, 117, 118, 119, 120, 123-126, 128-136, 139-141, 149, 154, 155, 164, 165, 167, 191, 192, 196, 197, 199-205, 207, 208, 225, 226, 228, 229, 231, 233, 237, 253, 254, 256, 257, 277, 283, 293, 295, 296, 298, 300, 303, 316, 318, 321, 322, 338-340, 344, 348, 367, 369, 371, 377, 384-388, 394, 398, 399, 401, 406-408, 410, 412, 414, 416, 431, 448, 459, 465, 469, 478, 479, 482, 493, 497, 501, 503, 507, 508, 510-512, 514, 518, 522, 523, 537-543, 545, 558, 559, 561, 563-566, 569, 572, 574, 594, 596, 618-620, 624-634, 637, 640-644, 652, 657, 675, 695, 698, 699, 700, 712, 717, 725, 738, 748-750, 757, 775, 799-801, 807, 822, 825, 844, 847, 851 i 853, ili sekvencu aminokiselina koja ispoljava najmanje 96% identičnosti sekvence sa sekvencom aminokiselina navedenom u bilo kojoj od SEQ ID NOS: 73, 78, 91, 95, 96, 105, 106, 108, 109, 111, 112, 113, 115, 117, 118, 119, 120, 123-126, 128-136, 139-141, 149, 154, 155, 164, 165, 167, 191, 192, 196, 197, 199-205, 207, 208, 225, 226, 228, 229, 231, 233, 237, 253, 254, 256, 257, 277, 283, 293, 295, 296, 298, 300, 303, 316, 318, 321, 322, 338-340, 344, 348, 367, 369, 371, 377, 384-388, 394, 398, 399, 401, 406-408, 410, 412, 414, 416, 431, 448, 459, 465, 469, 478, 479, 482, 493, 497, 501, 503, 507, 508, 510-512, 514, 518, 522, 523, 537-543, 545, 558, 559, 561, 563-566, 569, 572, 574, 594, 596, 618-620, 624-634, 637, 640-644, 652, 657, 675, 695, 698, 699, 700, 712, 717, 725, 738, 748-750, 757, 775, 799-801, 807, 822, 825, 844, 847, 851 i 853 i koja sadrži aminokiselinsku zamjenu u poređenju sa odgovarajućim položajima u polipeptidu prema bilo kom od SEQ ID NOS:3, 7 i 32-66.
5. Modificirani PH20 polipeptid prema patentnom zahtjevu 3, koji sadrži sekvencu aminokiselina navedenu u bilo kojoj od SEQ ID NOS: 86, 89, 99, 100, 159, 173, 181, 193, 195, 209-220, 238, 239, 242, 247-252, 267, 269, 277, 308, 324, 325, 330, 335, 355, 419, 421-423, 425, 428, 435, 455, 456, 462, 463, 484, 490, 506, 531, 533, 579, 581-583, 585, 587, 588, 602, 605, 606, 609, 613, 648, 731, 732, 734, 742, 746, 760, 762, 764, 765, 769-773, 779, 782, 783, 786-789, 794, 795, 814, 816, 819, 826, 830, 836 i 838, ili sekvencu aminokiselina koja ispoljava najmanje 96% identičnosti sekvence sa sekvencom aminokiselina navedenom u bilo kojoj od 86, 89, 99, 100, 159, 173, 181, 193, 195, 209-220, 238, 239, 242, 247-252, 267, 269, 277, 308, 324, 325, 330, 335, 355, 419, 421-423, 425, 428, 435, 455, 456, 462, 463, 484, 490, 506, 531, 533, 579, 581-583, 585, 587, 588, 602, 605, 606, 609, 613, 648, 731, 732, 734, 742, 746, 760, 762, 764, 765, 769-773, 779, 782, 783, 786-789, 794, 795, 814, 816, 819, 826, 830, 836 i 838 i koji sadrži aminokiselinsku zamjenu u poređenju sa odgovarajućim položajima u polipeptidu prema bilo kojoj od SEQ ID NOS:3, 7 i 32-66.
6. Modificirani PH20 polipeptid prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-5 koji ispoljava najmanje 2.0-puta veću aktivnost hijaluronidaze u poređenju sa PH20 polipeptidom koji ne sadrži aminokiselinsku zamjenu (zamjene).
7. Modificirani PH20 polipeptid prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-6 koji sadrži jednu ili više modifikacija izabranih od glikozilacije, sialacije, albuminacije, farnezilacije, karboksilacije, hidroksilacije i fosforilacije.
8. Modificirani PH20 polipeptid prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-7 koji sadrži najmanje N-acetilglukozamin grupu vezanu za svaki od najmanje tri asparaginska (N) ostatka.
9. Modificirani PH20 polipeptid prema patentnom zahtjevu 8, naznačen time što tri asparaginska ostatka odgovaraju aminokiselinskim ostacima 200, 333 i 358 od SEQ ID NO:3.
10. Modificirani PH20 polipeptid prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-9 koji je konjugiran za polimer.
11. Modificirani PH20 polipeptid prema patentnom zahtjevu 10, naznačen time što je polimer dekstran ili PEG.
12. Molekula nukleinske kiseline, koja kodira modificirani PH20 polipeptid prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-11.
13. Vektor, koji sadrži molekulu nukleinske kiseline prema patentnom zahtjevu 12.
14. Izolirana stanica, koja sadrži vektor prema patentnom zahtjevu 13.
15. Postupak za proizvodnju modificiranog PH20 polipeptida, koji sadrži:
 uvođenje molekula nukleinske kiseline prema patentnom zahtjevu 12 u stanicu sposobnu za ugrađivanje N-vezanih šećernih grupa u polipeptid;
 kultiviranje stanice pod uvjetima čime se kodirani modificirani PH20 polipeptid proizvodi i izlučuje od strane stanice; i
 izoliranje eksprimiranog polipeptida.
16. Farmaceutska kompozicija, koja sadrži modificirani PH20 polipeptid prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-11.
17. Farmaceutska kompozicija prema patentnom zahtjevu 16 za uporabu za liječenje bolesti ili poremećaja izabranog od onog koji obuhvaća akumulaciju glikozaminoglikana u mozgu; kardiovaskularnog poremećaja; oftalmičkog poremećaja; i plućne bolesti.
18. Farmaceutska kompozicija prema patentnom zahtjevu 16 za uporabu za liječenje tumora.
19. Farmaceutska kompozicija prema patentnom zahtjevu 16 za isporuku terapijskog sredstva za uporabu u liječenju tumora; za uporabu u liječenju akumulacije glikozaminoglikana u mozgu; za uporabu u liječenju

kardiovaskularnog poremećaja; za uporabu u liječenju oftalmičkog poremećaja; ili za uporabu u liječenju plućne bolesti.

- 5 20. Farmaceutska kompozicija prema patentnom zahtjevu 16 za povećanje prodiranja terapijskih sredstava u solidne tumore ili za povećanje biodostupnosti terapijskih sredstava za uporabu u liječenju tumora; za uporabu u liječenju akumulacije glikozaminoglikana u mozgu; za uporabu u liječenju kardiovaskularnog poremećaja; za uporabu u liječenju oftalmičkog poremećaja; ili za uporabu u liječenju plućne bolesti.
21. Modificirani polipeptid prema patentnom zahtjevu 11 za uporabu za liječenje tumora, naznačen time što je modificirani PH20 polipeptid konjugiran za PEG.