

(19)



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI/EP3818078 T3**  
(12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS**  
**ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT**  
**TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

- (45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **14.05.2024**  
Translation available to the public
- (97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **28.02.2024**  
det europeiska patentet - Date of grant of European patent
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -  
International patent classification  
**C07K 16/00** ( 2006 . 01 )  
**C12N 5/00** ( 2006 . 01 )
- (96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - **EP19745845.8**  
European patent application
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.07.2019**
- (97) Patenttihakemuksen julkiseksitulospäivä - Patentansökans **12.05.2021**  
publiceringsdag - Patent application available to the public
- (86) Kansainvälinen hakemus - Internationell **02.07.2019 PCT/US2019040298**  
ansökan - International application
- (30) Etuoikeus - Prioritet - Priority  
03.07.2018 US US201862693606 P

(73) Haltija - Innehavare - Holder  
**1• Bristol-Myers Squibb Company ,** Route 206 and Province Line Road , Princeton, NJ 08543 , (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor  
**1• XU, Jianlin ,** Route 206 and Province Line Road , Princeton, New Jersey 08543 , (US)  
**2• YONGKY, Andrew ,** Route 206 and Province Line Road , Princeton, New Jersey 08543 , (US)  
**3• TIAN, Jun ,** Route 206 and Province Line Road , Princeton, New Jersey 08543 , (US)  
**4• BORYS, Michael C. ,** Route 206 and Province Line Road , Princeton, New Jersey 08543 , (US)  
**5• LI, Zhengjian ,** Route 206 and Province Line Road , Princeton, New Jersey 08543 , (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent  
**Papula Oy ,** P.O.Box 981 , 00101 Helsinki , (FI)

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention  
**MENETELMIÄ REKOMBINANTTIPROTEIINIEN TUOTTAMISEKSI**  
**METHODS OF PRODUCING RECOMBINANT PROTEINS**

**PATENTTIVAATIMUKSET**

1. Menetelmä halutun rekombinanttipolypeptidin suurimittakaavaista tuottoa varten, menetelmän käsittäessä haluttua rekombinanttipolypeptidiä ekspressoivien isäntäsolujen viljelemisen N-1-vaiheen ei-perfuusiopohjaisessa viljelyjärjestelmässä, jossa isäntäsoluja viljellään rikastetussa ravintoalustassa niin, että N-1-vaiheen elinkelpoisten solujen tiheydeksi saadaan ainakin  $5 \times 10^6$  elinkelpoista solua per ml; ja N-tuottoviljelyjärjestelmän istuttamisen N-1-vaiheen ei-perfuusiopohjaisen viljelyjärjestelmän isäntäsolujen suurella istutustiheydellä, joka on ainakin  $1,5 \times 10^6$  solua per ml, jossa rikastettu ravintoalusta käsittää rikastamattomaan ravintoalustaan verrattuna kohonneen määrän hiilenlähdettä ja/tai rikastamattomaan ravintoalustaan verrattuna kohonneen määrän ravintoaineita, jotka valitaan aminohapoista, lipideistä, vitamiineista, mineraaleista ja polyamineista.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa N-1-vaiheen ei-perfuusiopohjainen viljelyjärjestelmä on panosviljelmä ja isäntäsolua viljellään rikastetussa ravintoalustassa, tai jossa N-1-vaiheen ei-perfuusiopohjainen viljelyjärjestelmä on syöttöpanosviljelmä ja isäntäsolua viljellään ympiravintoalustassa lisäämällä syöttöravintoalustaa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, jossa N-1-vaiheen elinkelpoisten solujen tiheys on ainakin  $10 \times 10^6$ , ainakin  $15 \times 10^6$ , ainakin  $20 \times 10^6$ , ainakin  $25 \times 10^6$  tai ainakin  $30 \times 10^6$  elinkelpoista solua per ml.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, jossa solun elinkelpoisuus N-1-vaiheen viimeisenä päivänä on ainakin 80 %, ainakin 85 % tai ainakin 90 %.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen menetelmä, jossa ravintoalustaa rikastetaan ainakin

5 prosentilla syöttöravintoalustaa verrattuna rikastamattomaan ravintoalustaan, ainakin 10 prosentilla verrattuna rikastamattomaan ravintoalustaan, ainakin 15 prosentilla verrattuna rikastamattomaan ravintoalustaan tai ainakin 20 prosentilla verrattuna rikastamattomaan ravintoalustaan.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen menetelmä, jossa rikastettu ravintoalusta tai syöttöravintoalusta käsittää kohonneen määrän hiilenlähdettä.

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen menetelmä, jossa hiilenlähde on glukoosia.

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 7 mukainen menetelmä, jossa rikastettu ravintoalusta tai syöttöravintoalusta käsittää kohonneen määrän ravintoaineita, jotka valitaan aminohapoista, lipideistä, vitamiineista, mineraaleista ja polyamiineista.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukainen menetelmä, jossa rikastettu ravintoalusta käsittää kohonneen määrän hiilenlähdettä ja ravintoaineita, jotka valitaan aminohapoista, lipideistä, vitamiineista, mineraaleista ja polyamiineista.

10. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 9 mukainen menetelmä, jossa isäntäsolu on nisäkäsolu.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, jossa isäntäsolu on CHO-solu.

12. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 11 mukainen menetelmä, jossa N-tuottoviljelyjärjestelmä on syöttöpanosbioreaktori.

13. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 12 mukainen menetelmä, jossa halutun polypeptidin tiiteri on ainakin 100 mg/l, ainakin 1 g/l, ainakin 3 g/l, ainakin 5 g/l tai ainakin 10 g/l.

14. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 13 mukainen menetelmä, jossa isäntäsoluja viljellään perusravintoalustassa tai rikastetussa perusravintoalustassa niin, että N-tuottovaiheen elinkelpoisten

solujen tiheydeksi saadaan ainakin  $1,5 \times 10^6$ , ainakin  $5 \times 10^6$  tai ainakin  $10 \times 10^6$  elinkelpoista solua per ml.

15. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 14 mukainen menetelmä, joka käsittää lisäksi vaiheen, jossa haluttu polypeptidi eristetään N-tuottoviljelyjärjestelmästä.