



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20241422 T1

HR P20241422 T1

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

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
C07K 14/605 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 03.01.2025.

(21) Broj predmeta: P20241422T

(22) Datum podnošenja: 03.08.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2018045212
Datum podnošenja međunarodne prijave: 03.08.2018.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 18759787.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 03.08.2018.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2019028382
Datum međunarodne objave: 07.02.2019.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3661562 A1
Datum objave europske prijave patenta: 10.06.2020.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3661562 B1
Datum objave europskog patenta: 02.10.2024.

(31) Broj prve prijave: 201762541522 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 04.08.2017. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, US
Michal Achmatowicz, 1655 Woodscents Lane, Simi Valley, CA 93065, US
Dante Romanini, 5921 Tobias Avenue, Sherman Oaks, CA 91411, US
James R. Falsey, 13209 Peach Hill Road, Moorpark, CA 93021, US
Bradley J. Herberich, 1746 Hays Drive, Newbury Park, CA 91320, US
Oliver R. Thiel, 5174 Via Pisa, Thousand Oaks, CA 91302, US

(74) Zastupnik:

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

(54) Naziv izuma:

POSTUPAK KONJUGACIJE CYS-MABS

HR P20241422 T1

PATENTNI ZAHTEJVI

1. Postupak za pripremu konjugata protutijela ili konjugata fragmenta protutijela, te postupak obuhvaća korake:
 - a) dobivanje pripravka koji sadrži protutijelo ili fragment protutijela;
 - b) izlaganje protutijela ili fragmenta protutijela sredstvu za blokiranje cisteina, pri čemu je sredstvo za blokiranje cisteina cisteamin, a sredstvo za blokiranje cisteina tvori stabilan miješani disulfid s najmanje jednim cisteinskim ostatkom protutijela ili fragmenta protutijela;
 - c) dodavanje redukcijskog sredstva u pripravak kako bi nastala redukcijska smjesa i omogućilo odvijanje redukcijske reakcije tako da redukcijska smjesa sadrži reducirano protutijelo ili reducirani fragment protutijela, pri čemu je redukcijsko sredstvo trifenilfosfin-3,3',3"-trisulfonat ("TPPTS");
 - d) dodavanje oksidacijskog sredstva u redukcijsku smjesu kako bi nastala oksidirana smjesa i omogućilo odvijanje reakcije oksidacije tako da oksidacijska smjesa sadrži oksidirano protutijelo ili oksidirani fragment protutijela; i
 - e) dodavanje aktiviranog kemijskog dijela u oksidiranu smjesu kako bi nastala konjugacijska smjesa i omogućavanje reakcije konjugacije tako da nastane konjugat protutijela ili konjugat fragmenta protutijela.
2. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time što je miješani disulfid protutijelo ili fragment protutijela s zatvorenim slobodnim cisteinom.
3. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time što se nakon koraka b) i prije koraka c) provodi kationsko-izmjenjivačka kromatografija kako bi se uklonio višak sredstva za blokiranje cisteina.
4. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time što je omjer redukcijskog sredstva prema protutijelu ili fragmentu protutijela 2 do 4:1 (mol/mol).
5. Postupak prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, naznačen time što se nakon koraka c) i prije koraka d) provodi korak izmjene pufera da se ukloni redukcijsko sredstvo.
6. Postupak prema zahtjevu 5, naznačen time što je korak izmjene pufera ultrafiltracija/dijafiltracija.
7. Postupak prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, naznačen time što je oksidacijsko sredstvo dehidroaskorbinska kiselina ("DHAA").
8. Postupak prema zahtjevu 7, naznačen time što je omjer oksidirajućeg sredstva prema protutijelu ili fragmentu protutijela 3 do 6:1 (mol/mol).
9. Postupak prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, naznačen time što je aktivirani kemijski dio peptid koji sadrži halogen, pri čemu je halogen odabran iz skupine koju čine Br, I, i Cl.
10. Postupak prema zahtjevu 9, naznačen time što je omjer aktivirane kemijske jedinice prema protutijelu ili fragmentu protutijela 2 do 3:1 (mol/mol).
11. Postupak prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, naznačen time što se nakon koraka e) provodi korak pročišćavanja da se ukloni aktivirani kemijski dio.
12. Postupak prema zahtjevu 11, naznačen time što korak pročišćavanja uključuje hidrofobnu interakcijsku kromatografiju ("HIC"), ultrafiltraciju/dijafiltraciju, ili hidrofobnu interakcijsku kromatografiju ("HIC") nakon koje slijedi ultrafiltracija/dijafiltracija.
13. Postupak za pripremu konjugata protutijela ili konjugata fragmenta protutijela, te postupak obuhvaća korake:
 - a) dobivanje pripravka koji sadrži miješani disulfid koji sadrži protutijelo ili fragment protutijela sa zatvorenim slobodnim cisteinom koji sadrži zatvoreni cisteamin;
 - b) dodavanje redukcijskog sredstva u pripravak kako bi nastala redukcijska smjesa i omogućilo odvijanje redukcijske reakcije tako da redukcijska smjesa sadrži reducirano protutijelo ili reducirani fragment protutijela, pri čemu je redukcijsko sredstvo trifenilfosfin-3, 3',3"-trisulfonat ("TPPTS");
 - c) dodavanje oksidacijskog sredstva u redukcijsku smjesu kako bi nastala oksidirana smjesa i omogućilo odvijanje reakcije oksidacije tako da oksidacijska smjesa sadrži oksidirano protutijelo ili oksidirani fragment protutijela; i
 - d) dodavanje aktiviranog kemijskog dijela u oksidiranu smjesu kako bi nastala konjugacijska smjesa i omogućavanje reakcije konjugacije tako da nastane konjugat protutijela ili konjugat fragmenta protutijela.
14. Postupak prema zahtjevu 13, naznačen time što se nakon koraka a) i prije koraka b) provodi kationsko-izmjenjivačka kromatografija kako bi se uklonio višak sredstva za blokiranje cisteina.
15. Postupak prema zahtjevu 13, naznačen time što je omjer redukcijskog sredstva prema protutijelu ili fragmentu protutijela 2 do 4:1 (mol/mol).
16. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 13-15, naznačen time što se nakon koraka b) i prije koraka c) izvodi korak izmjene pufera da se ukloni redukcijsko sredstvo.
17. Postupak prema zahtjevu 16, naznačen time što je korak izmjene pufera ultrafiltracija/dijafiltracija.
18. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 13-17, naznačen time što je oksidacijsko sredstvo dehidroaskorbinska kiselina ("DHAA").
19. Postupak prema zahtjevu 18, naznačen time što je omjer oksidirajućeg sredstva prema protutijelu ili fragmentu protutijela 3 do 6:1 (mol/mol).
20. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 13-19, naznačen time što je aktivirani kemijski dio peptid koji sadrži halogen, pri čemu je halogen odabran iz skupine koju čine Br, I, i Cl.

21. Postupak prema zahtjevu 20, naznačen time što je omjer aktivirane kemijske jedinice prema protutijelu ili fragmentu protutijela 2 do 3:1 (mol/mol).
22. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 13-21, naznačen time što se nakon koraka d) provodi korak pročišćavanja da se ukloni aktivirani kemijski dio.
- 5 23. Postupak prema zahtjevu 22, naznačen time što korak pročišćavanja uključuje hidrofobnu interakcijsku kromatografiju ("HIC"), ultrafiltraciju/dijafiltraciju ili hidrofobnu interakcijsku kromatografiju ("HIC") nakon koje slijedi ultrafiltracija/dijafiltracija.
24. Postupak prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, naznačen time što protutijelo ili fragment protutijela sadrži cisteinski ostatak na položaju odabranom iz skupine koja se sastoji od D70 lakog lanca protutijela u odnosu na referentnu sekvencu SEQ ID NO: 7; E276 teškog lanca protutijela u odnosu na referentnu sekvencu SEQ ID NO: 8; i T363 teškog lanca protutijela u odnosu na referentnu sekvencu SEQ ID NO: 8.
- 10