



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20191564 T1



HR P20191564 T1

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

(51) MKP:

A61K 38/22 (2006.01)
C07K 14/64 (2006.01)
C07K 17/08 (2006.01)
C07H 21/04 (2006.01)
C07K 1/04 (2006.01)
C12N 1/19 (2006.01)
C12P 21/02 (2006.01)
C12N 1/21 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 29.11.2019.

(21) Broj predmeta: P20191564T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 30.08.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2011048157
Datum podnošenja međunarodne prijave: 17.08.2011.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 11818758.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 17.08.2011.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2012024452
Datum međunarodne objave: 23.02.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2605789 A2
Datum objave europske prijave patenta: 26.06.2013.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2605789 B1
Datum objave europskog patenta: 05.06.2019.

(31) Broj prve prijave: 374582 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 17.08.2010.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

Ambrex, Inc., 10975 North Torrey Pines Road, Suite 100, La Jolla, CA 92037, US

(72) Izumitelji:

Vadim Kraynov, 5457 White Oak Lane, San Diego, CA 92130, US
Nick Knudsen, 10709 Matinal Circle, San Diego, CA 92127, US
Amha Hewet, 1170 La Vida Court, Chula Vista, CA 91915, US
Kristine De Dios, 7690 Bagwell Cove, San Diego, CA 92126, US
Jason Pinkstaff, 2095 Wandering Road, Encinitas, CA 92024, US
Lorraine Sullivan, 4612 Monongahela Street, San Diego, CA 92117, US

(74) Zastupnik:

Odvjetnica Gorana Grubišić, dipl.iur., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

MODIFICIRANI POLIPEPTIDI RELAKSINA I NJIHOVA PRIMJENA

HR P20191564 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Modificirani polipeptid relaksina koji sadrži ne-prirodno kodiranu aminokiselinu, gdje:
 - (a) polipeptid relaksina sadrži polipeptid A lanca relaksina sa SEQ ID NO: 4 i polipeptid B lanca relaksina sa SEQ ID NO: 5 ili SEQ ID NO: 6 supstituiran sa ne-prirodno kodiranom aminokiselinom na poziciji odabranoj iz grupe koja se sastoji od: ostatka 1 lanca A, ostatka 5 lanca A, ostatka 13 lanca A, ostatka 18 lanca A, i ostatka 7 lanca B; i
 - (b) ne-prirodno kodirana aminokiselina je para-acetil-fenilalanin koja je po izboru povezana sa veznikom, polimerom, polimerom topivim u vodi, ili biološki aktivnim molekulom.
2. Modificirani polipeptid relaksina prema patentnom zahtjevu 1, gdje polipeptid B lanca relaksina je polipeptid sa SEQ ID NO: 6.
3. Modificirani polipeptid relaksina prema patentnom zahtjevu 1 ili patentnom zahtjevu 2, gdje navedena ne-prirodno kodirana aminokiselina je u poziciji ostatka 1 lanca A.
4. Modificirani polipeptid relaksina prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, gdje navedena ne-prirodno kodirana aminokiselina je povezana sa navedenim veznikom, polimerom, polimerom topivim u vodi ili biološki aktivnom molekulom.
5. Modificirani polipeptid relaksina prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-4, gdje navedena ne-prirodno kodirana aminokiselina je povezan sa navedenim veznikom, polimerom, polimerom topivim u vodi ili biološki aktivnom molekulom pomoću oksim povezivanja.
6. Modificirani polipeptid relaksina prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-4, gdje ne-prirodno kodirana aminokiselina je povezana sa polimerom topivim u vodi.
7. Modificirani polipeptid relaksina prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-4, gdje ne-prirodno kodirana aminokiselina je povezana sa polimerom koji sadrže poli(etilen glikol).
8. Modificirani polipeptid relaksina prema patentnom zahtjevu 7, gdje navedeni poli(etilen glikol) ima prosječnu molekulsku masu od između oko 0.1 kDa i oko 100 kDa, između oko 0.1 kDa i oko 50 kDa, između oko 1 kDa i oko 40 kDa, između oko 5 kDa i oko 40 kDa, ili oko 20 kDa.
9. Modificirani polipeptid relaksina prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-8, gdje navedeni modificirani polipeptid relaksina je rekombinant, je proizveden u eukariotskoj stanici domaćina, je proizveden u ne-eukariotskoj stanici domaćina, ili je proizveden *in vitro* translacijom.
10. Modificirani polipeptid relaksina prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-9, gdje modificirani polipeptid relaksina pokazuje povećan poluživot u serumu u usporedbi sa divljim tipom polipeptida relaksina koji se sastoji od SEQ ID NO: 4 i SEQ ID NO: 5, pri čemu se poluživot u serumu po izboru povećava za količinu odabranu od najmanje oko dva-puta, najmanje oko tri-puta, najmanje oko pet-puta, ili najmanje oko deset-puta.
11. Modificirani polipeptid relaksina prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-10, gdje modificirani polipeptid relaksina je biološki aktivan.
12. Modificirani polipeptid relaksina prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-11 za primjenu kao lijek.
13. Modificirani polipeptid relaksina prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-11 za primjenu u liječenju subjekta koji pati od ateroskleroze; dijabetesa tipa 1; dijabetesa tipa 2; koronarne arterijske bolesti; skleroderme; moždanog udara; dijastolička disfunkcije; porodične hiperkolesterolemije; izolirana sistolne hipertenzije; primarne hipertenzije; sekundarne hipertenzije; hipertrofije lijeve komore; arterijske krutosti povezane sa dugotrajnim pušenjem duhana; arterijske krutosti povezane sa pretilošću; arterijske krutosti povezane sa godinama; sistemskog eritematoznog lupusa; preeklampsije; hiperkolesterolemije ili za primjenu u povećanju arterijske komplijanse kod žena u perimenopauzi, menopauzi, i post-menopauzi koje su u riziku od gore spomenutih poremećaja; ili da se modulira vazokonstrikcija, proizvodnja NO, ili agregacija trombocita; ili za primjenu u liječenju angiotenzinom-II (AngII)-posredovane vazokonstrikcije ili endotelinom-1 (ET-1)-posredovane vazokonstrikcije; ili za primjenu u liječenju srčane insuficijencije, kongestivne srčane insuficijencije, gubitka ili oštećenja tkiva miokarda, povećanja pritiska ventrikularnog punjenja, naprežanja ventrikularnog zida, ili oštećene integracije arterijske ili venske vazodilatacije.
14. Primjena modificiranog polipeptida relaksina prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-11 za proizvodnju lijeka za liječenje subjekta koji pati od ateroskleroze; dijabetesa tipa 1; dijabetesa tipa 2; koronarne arterijske bolesti; skleroderme; moždanog udara; dijastolne disfunkcije; porodične hiperkolesterolemije; izolirane sistolne hipertenzije; primarne hipertenzije; sekundarne hipertenzije; hipertrofije lijeve komore; arterijske krutosti povezane sa dugotrajnim pušenjem duhana; arterijske krutosti povezane sa pretilošću; arterijske krutosti povezane sa godinama; sistemskog eritematoznog lupusa; preeklampsije; hiperholesterolemije; ili za primjenu u povećanju arterijske komplijanse kod žena u perimenopauzi, menopauzi, i post-menopauzi koje su u riziku od gore spomenutih poremećaja; ili da se modulira vazokonstrikcija, proizvodnja NO, ili agregacija trombocita; ili za primjenu u liječenju angiotenzinom-II (AngII)-posredovane vazokonstrikcije ili endotelinom-1 (ET-1)-posredovane vazokonstrikcije; ili za primjenu u liječenju srčane insuficijencije, kongestivne srčane insuficijencije, gubitka ili oštećenja tkiva miokarda, povećanja pritiska ventrikularnog punjenja, naprežanja ventrikularnog zida, ili oštećene integracije arterijske ili venske vazodilatacije.
15. Stanica domaćina koja sadrži nukleinsku kiselinu koja kodira polipeptid A lanca relaksina sa SEQ ID NO: 4 ili polipeptid B lanca relaksina sa SEQ ID NO: 5 ili SEQ ID NO: 6 supstituiranu sa ne-prirodno kodiranom

aminokiselinom na poziciji odabranoj iz grupe koja se sastoji od: ostatka 1 lanca A, ostatka 5 lanca A, ostatka 13 lanca A, ostatka 18 lanca A, i ostatka 7 lanca B, pri čemu ne-prirodno kodirana aminokiselina je para-acetil-fenilalanin, stanica domaćina sadrži ortogonalnu tRNK sintetazu i/ili ortogonalnu tRNK koja, kada se navedena nukleinska kiselina prevodi, rezultira u inkorporaciji navedene ne-prirodno kodirane aminokiseline u navedeni polipeptid A lanca relaksina ili polipeptid B lanca relaksina, a polinukleotid sadrži najmanje jedna selektor kodon po izboru odabran iz grupe koja se sastoji od jantarnog kodona, oker kodona, opal kodona, jedinstvenog kodona, rijetkog kodona, petobaznog kodona, i četverobaznog kodona, pri čemu navedeni selektor kodon kodira navedenu ne-prirodno kodiranu aminokiselinu.

16. Metoda proizvodnje modificiranog polipeptida relaksina prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11, koja sadrži: kultiviranje stanica koje sadrže (1) polinukleotid ili polinukleotide koji kodiraju navedeni polipeptid A lanca relaksina i navedeni polipeptid B lanca relaksina koji sadrži selektor kodon koji kodira navedenu ne-prirodno kodiranu aminokiselinu, (2) ortogonalnu RNK sintetazu i (3) ortogonalnu tRNK pod uvjetima koji dozvoljavaju eksprimiranje polipeptida relaksina koji sadrži navedenu ne-prirodno kodiranu aminokiselinu; i pročišćavanje polipeptida relaksina koji sadrže navedenu ne-prirodno kodiranu aminokiselinu.