



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20191174 T1

HR P20191174 T1

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

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 04.10.2019.

(21) Broj predmeta: P20191174T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 28.06.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2015067776
Datum podnošenja međunarodne prijave: 03.08.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 15742329.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 03.08.2015.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2016020309
Datum međunarodne objave: 11.02.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3177643 A1
Datum objave europske prijave patenta: 14.06.2017.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3177643 B1
Datum objave europskog patenta: 08.05.2019.

(31) Broj prve prijave: 14179764
15170866

(32) Datum podnošenja prve prijave: 04.08.2014.
05.06.2015.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP
EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

**F. Hoffmann - La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH
Oliver Ast, Jakob Spaltensteinstrasse 12, 8303 Bassersdorf, CH
Marina Bacac, Holderbachweg 21, 8046 Zuerich, CH
Sabine Imhof-Jung, Egenhofenstrasse 26 b, 82152 Planegg, DE
Christiane Jaeger, Im Gupfen 16, 8166 Niederweningen, CH
Christian Klein, Chapfstrasse 26B, 8906 Bonstetten, CH
Stefan Klostermann, Kernbauernstrasse 8, 82061 Neuried, DE
Michael Molhoj, Fachnerstrasse 7A, 80686 Muenchen, DE
Joerg Thomas Regula, Innerkoflerstrasse 17B, 81377 Muenchen, DE
Wolfgang Schaefer, Tannhaeusering 190, 68199 Mannheim, DE
Pablo Umaña, Felsenrainstrasse 28, 8832 Wollerau, CH**

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

BISPECIFIČNE MOLEKULE VEZANE NA ANTIGEN KOJI AKTIVIRA T STANICU

HR P20191174 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu, **naznačena time, da** obuhvaća
- a) prvu Fab molekulu koja se specifično veže na prvi antigen;
 - 5 b) drugu Fab molekulu koja se specifično veže na drugi antigen, pri čemu varijabilne domene VL i VH Fab lakog lanca i Fab teškog lanca zamjenjuju jedna drugu;
 - c) treću Fab molekulu koja se specifično veže na prvi antigen; i
 - d) Fc domenu koja se sastoji od prve i druge podjedinice sposobne za stabilno udruživanje;
- 10 pri čemu je prvi antigen ciljni stanični antigen, a drugi antigen je antigen koji aktivira T stanicu, konkretno CD3, konkretnije CD3 epsilon;
- pri čemu je treća Fab molekula pod c) identična prvoj Fab molekuli pod a);
- pri čemu je u konstantnoj domeni CL prve Fab molekule pod a) i treće Fab molekule pod c) aminokiselina na položaju 124 supstituirana lizinom (K) (numeriranje u skladu s Kabatom), a aminokiselina na položaju 123 supstituirana argininom (R) ili lizinom (K) (numeriranje u skladu s Kabatom), te pri čemu je u konstantnoj domeni
- 15 CH1 prve Fab molekule pod a) i treće Fab molekule pod c) aminokiselina na položaju 147 supstituirana glutaminskom kiselinom (E) (numeriranje u skladu s EU indeksom Kabat), a aminokiselina na položaju 213 supstituirana glutaminskom kiselinom (E) (numeriranje u skladu s EU indeksom Kabat); i pritom je Fc domena jedna IgG Fc domena, i gdje je
- 20 u CH3 domeni prve podjedinice Fc domene aminokiselinski ostatak zamijenjen aminokiselinskim ostatkom koji ima veći volumen bočnog lanca, čime se stvara izbočina unutar CH3 domene prve podjedinice koja se može pozicionirati u šupljini unutar CH3 domene druge podjedinice, a u CH3 domeni druge podjedinice Fc domene aminokiselinski ostatak zamijenjen aminokiselinskim ostatkom koji ima manji volumen bočnog lanca, čime se stvara šupljina unutar CH3 domene druge podjedinice unutar kojeg se može pozicionirati izbočina u CH3 domeni prve podjedinice;
- 25 te time, da je
- (i) prva Fab molekula pod a) fuzionirana na C-terminalnom kraju Fab teškog lanca s N-terminalnim krajem Fab teškog lanca druge Fab molekule pod b), a svaka od druge Fab molekule pod b) i treće Fab molekule pod c) zasebno fuzionirana na C-terminalnom kraju Fab teškog lanca s N-terminalnim krajem jedne od podjedinica Fc domene pod d), ili
 - 30 (ii) druga Fab molekula pod b) fuzionirana na C-terminalnom kraju Fab teškog lanca s N-terminalnim krajem Fab teškog lanca prve Fab molekule pod a), a svaka od prve Fab molekule pod a) i treće Fab molekule pod c) zasebno fuzionirana na C-terminalnom kraju Fab teškog lanca s N-terminalnim krajem jedne od podjedinica Fc domene pod d).
2. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačena time, da** Fab molekula koja se specifično veže na CD3 obuhvaća regiju koja određuje komplementarnost teškog lanca (CDR) 1 identifikacijskog broja sekvence: 4, teškog lanca CDR 2 identifikacijskog broja sekvence: 5, teškog lanca CDR 3 identifikacijskog broja sekvence: 6, lakog lanca CDR 1 identifikacijskog broja sekvence: 8, lakog lanca CDR 2 identifikacijskog broja sekvence: 9, i lakog lanca CDR 3 identifikacijskog broja sekvence: 10.
3. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema patentnim zahtjevima 1 ili 2, **naznačena time, da** Fab molekula koja se specifično veže na CD3 obuhvaća varijabilnu regiju teškog lanca koja obuhvaća aminokiselinsku sekvencu koja je najmanje približno 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ili 100 % identična aminokiselinskoj sekvenci identifikacijskog broja sekvence: 3 te varijabilnu regiju lakog lanca koja obuhvaća aminokiselinsku sekvencu koja je najmanje približno 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ili 100 % identična aminokiselinskoj sekvenci identifikacijskog broja sekvence: 7.
- 45 4. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1–3, **naznačena time, da** je ciljni stanični antigen CD20 i Fab molekula koja se specifično veže na ciljni stanični antigen obuhvaća regiju koja određuje komplementarnost teškog lanca (CDR) 1 identifikacijskog broja sekvence: 46, teškog lanca CDR 2 identifikacijskog broja sekvence: 47, teškog lanca CDR 3 identifikacijskog broja sekvence: 48, lakog lanca CDR 1 identifikacijskog broja sekvence: 49, lakog lanca CDR 2 identifikacijskog broja sekvence: 50 i lakog lanca CDR 3 identifikacijskog broja sekvence: 51.
- 50 5. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1–4, **naznačena time, da** je ciljni stanični antigen CD20 i Fab molekula koja se specifično veže na ciljni stanični antigen obuhvaća varijabilnu regiju teškog lanca koja obuhvaća aminokiselinsku sekvencu koja je najmanje približno 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ili 100 % identična aminokiselinskoj sekvenci identifikacijskog broja sekvence: 30, te varijabilnu regiju lakog lanca koja obuhvaća aminokiselinsku sekvencu koja je najmanje približno
- 55 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ili 100 % identična aminokiselinskoj sekvenci identifikacijskog broja sekvence: 31.

6. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1–5, **naznačena time, da** svaka od prve Fab molekule pod a) i treće Fab molekule pod c) zasebno obuhvaćaju varijabilnu regiju teškog lanca koja obuhvaća aminokiselinsku sekvencu identifikacijskog broja sekvence: 30, te varijabilnu regiju lakog lanca koja obuhvaća aminokiselinsku sekvencu identifikacijskog broja sekvence: 31.
- 5 7. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-6, **naznačena time, da** druga Fab molekula pod b) obuhvaća varijabilno područje teškog lanca koje obuhvaća aminokiselinsku sekvencu identifikacijskog broja sekvence: 3, te varijabilnu regiju lakog lanca koja obuhvaća aminokiselinsku sekvencu identifikacijskog broja sekvence: 7.
- 10 8. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1–7, **naznačena time, da** je Fc domena IgG₁ ili IgG₄, Fc domena.
9. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-8, **naznačena time, da** je Fc domena ljudska Fc domena.
10. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1–9, **naznačena time, da** se navedeni aminokiselinski ostatak koji ima veći volumen bočnog lanca, odabire iz skupine koja se sastoji od arginina (R), fenilalanina (F), tirozina (Y) i triptofana (W), a navedeni aminokiselinski ostatak koji ima manji volumen bočnog lanca, odabire iz skupine koja se sastoji od alanina (A), serina (S), treonina (T) i valina (V).
11. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1–10, **naznačena time, da** je u CH3 domeni prve podjedinice Fc domene treoninski ostatak na položaju 366 zamijenjen triptofanskim ostatkom (T366W), a u CH3 domeni druge podjedinice Fc domene tirozinski ostatak na položaju 407 zamijenjen valinskim ostatkom (Y407V), i po mogućnosti u drugoj podjedinici Fc domene dodatno je treoninski ostatak na položaju 366 zamijenjen serinskim ostatkom (T366S), a leukinski ostatak na položaju 368 zamijenjen alaninskim ostatkom (L368A) (numeriranje u skladu s EU indeksom Kabat).
- 20 12. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1–11, **naznačena time, da** je u prvoj podjedinici Fc domene serinski ostatak na položaju 354 dodatno zamijenjen cisteinskim ostatkom (S354C) ili je ostatak glutaminske kiseline na položaju 356 zamijenjen cisteinskim ostatkom (E356C), a u drugoj podjedinici Fc domene dodatno je tirozinski ostatak na položaju 349 zamijenjen cisteinskim ostatkom (Y349C) (numeriranje u skladu s EU indeksom Kabat).
- 25 13. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1–12, **naznačena time, da** prva podjedinica Fc domene obuhvaća aminokiselinske supstitucije S354C i T366W, a druga podjedinica Fc domene obuhvaća aminokiselinske supstitucije Y349C, T366S, L368A i Y407V (numeriranje u skladu s EU indeksom Kabat).
- 30 14. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1–13, **naznačena time, da** Fc domena pokazuje smanjeni afinitet vezanja na Fc receptor i/ili smanjenu efektorsku funkciju, u usporedbi s prirodnom IgG₁ Fc domenom.
- 35 15. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1–14, **naznačena time, da** Fc domena obuhvaća jednu ili više aminokiselinskih supstitucija koje smanjuju vezanje na Fc receptor i/ili efektorsku funkciju.
- 40 16. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1–15, **naznačena time, da** je navedena jedna ili više aminokiselinskih supstitucija na jednom ili više položaja odabranih iz skupine koja se sastoji od L234, L235 i P329 (numeriranje u skladu s EU indeksom Kabat).
- 45 17. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1–16, **naznačena time, da** svaka podjedinica Fc domena obuhvaća tri aminokiselinske supstitucije koje smanjuju vezanje na aktivirajući Fc receptor i/ili efektorsku funkciju, pri čemu su navedene aminokiselinske supstitucije L234A, L235A i P329G (numeriranje u skladu s EU indeksom Kabat).
18. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1–17, **naznačena time, da** je Fc receptor jedan Fcγ receptor.
19. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1–18, **naznačena time, da** je efektorska funkcija citotoksičnost posredovana stanicama ovisna o protutijelima (ADCC).
- 50 20. Jedan ili više izoliranih polinukleotida, **naznačeni time, da** kodira/ju bispecifičnu molekulu koja se veže na antigen prema bilo kojem od patentnih zahtjeva od 1 do 19.
21. Jedan ili više vektora, posebice ekspresijskih vektora, **naznačeni time, da** obuhvaćaju polinukleotid(e) prema patentnom zahtjevu 20.
22. Stanica domaćina, **naznačena time, da** obuhvaća polinukleotid(e) prema patentnom zahtjevu 20 ili vektor(e) prema patentnom zahtjevu 21.
- 55 23. Postupak proizvodnje bispecifične molekule vezane na antigen koji aktivira T stanicu u skladu s patentnim zahtjevom 1, i sposobne za specifično vezanje na CD3 i ciljni stanični antigen, **naznačen time, da** se sastoji od

koraka a) kultivacije stanice domaćina prema patentnom zahtjevu 22 u uvjetima prikladnima za ekspresiju bispecifične molekule vezane na antigen koji aktivira T stanicu i b) oporavka bispecifične molekule vezane na antigen koji aktivira T stanicu.

- 5 24. Farmaceutski pripravak, **naznačen time, da** obuhvaća bispecifičnu molekulu vezenu na antigen koji aktivira T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva od 1 do 19 i farmaceutski prihvatljivi nosač.
25. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva od 1 do 19 ili farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 24, **naznačen/a time, da** se upotrebljava kao lijek.
26. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva od 1 do 19 ili farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 24, **naznačen/a time, da** se upotrebljava u liječenju bolesti
10 kod osobe kojoj je liječenje potrebno.
27. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva od 1 do 19 ili farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 24, **naznačen/a time, da** se upotrebljava u liječenju bolesti kod osobe kojoj je to potrebno, dok to liječenje nadalje obuhvaća primjenu kod osobe terapijski djelotvorne količine najmanje jednog dodatnog terapijskog sredstva.
- 15 28. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema patentnim zahtjevima od 1 do 19 ili farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 24, za primjenu prema patentnim zahtjevima 25–27, **naznačen/a time, da** je bolest rak.
29. Bispecifična molekula vezana na antigen koji aktivira T stanicu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva od 1 do 19, **naznačena time, da** se upotrebljava u liječenju bolesti kod osobe kojoj je liječenje potrebno.