



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20240585 T1

HR P20240585 T1

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

(51) MKP:

C12N 5/00 (2006.01)
C12P 21/02 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 19.07.2024.

(21) Broj predmeta: P20240585T

(22) Datum podnošenja : 29.05.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2018064102
Datum podnošenja međunarodne prijave: 29.05.2018.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 18743683.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 29.05.2018.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2018219968
Datum međunarodne objave: 06.12.2018.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3630946 A1
Datum objave europske prijave patenta: 08.04.2020.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3630946 B1
Datum objave europskog patenta: 27.03.2024.

(31) Broj prve prijave: 201708655 (32) Datum podnošenja prve prijave: 31.05.2017. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

UCB Biopharma SRL, Allée de la Recherche 60, 1070 Brussels, BE
Bassem Ben Yahia, c/o IPD UCB Biopharma SPRL, 60 Allée de la
Recherche, 1070 Brussels, BE
Laetitia Malphettes, c/o IPD UCB Biopharma SPRL, 60 Allée de la
Recherche, 1070 Brussels, BE
Nadine Kochanowski, c/o IP Department UCB Biopharma SRL, 60, Allée
de la Recherche, 1070 Brussels, BE
Gill Renner, c/o IPD UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough Berkshire SL1
3WE, GB
Sandrine Durran, c/o IPD UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough
Berkshire SL1 3WE, GB
Andrew Jeffrey Yates, c/o IPD UCB Celltech, 208 Bath Road, Slough
Berkshire SL1 3WE, GB

(74) Zastupnik:

Vukmir i suradnici odvjetničko društvo d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: POSTUPCI UZGOJA STANICA

HR P20240585 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Postupak za proizvodnju rekombinantnog proteina koji uključuje:
 - a. uzgoj stanica domaćina sposobnih za proizvodnju rekombinantnog proteina u mediju bez proizvoda životinjskog porijekla, pri čemu su stanice domaćini CHO stanice;
 - b. napredovanje kulture kroz fazu proizvodnje u kojoj stanice proizvode rekombinantni protein, pri čemu se, tijekom navedene faze proizvodnje, kultura nadopunjuje s
 - cisteinom ili cistinom do ukupne količine od 10 tež.% do 30 tež.% očekivane ukupne količine proizvedenog rekombinantnog proteina; i
 - triptofanom do ukupne količine od 8 tež.% do 35 tež.% očekivane ukupne količine proizvedenog rekombinantnog proteina,
 - c. i, izborno, prikupljanje rekombinantnog proteina iz medija stanične kulture, pri čemu se provodi jedan ili više početnih eksperimenata da se odredi očekivana ukupna količina proizvedenog rekombinantnog proteina.
2. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time što je kultura dopunjena cisteinom ili cistinom do ukupne količine od 12 tež.% do 28 tež.% očekivane ukupne količine proizvedenog rekombinantnog proteina, kao što je ukupna količina od 12 tež.% do 25 tež.%, npr. od 12 tež.% do 20 tež.% očekivane ukupne količine proizvedenog rekombinantnog proteina.
3. Postupak prema zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što je kultura dopunjena triptofanom do ukupne količine od 8 tež.% do 30 tež.% očekivane ukupne količine proizvedenog rekombinantnog proteina, kao što je ukupna količina od 8 tež.% do 25 tež.%, npr. od 8 tež.% do 20 tež.% očekivane ukupne količine proizvedenog rekombinantnog proteina.
4. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što je ukupna količina cisteina ili cistina dobivenog tijekom postupka od 2,9 do 12 g/(10¹² stanica), kao što je od 2,9 do 7 g/(10¹² stanica), npr. od 5,6 do 7 g/(10¹² stanica), pri čemu se stanice odnose na očekivani integralni broj živih stanica na kraju proizvodne faze.
5. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što je ukupna količina triptofana dobivenog tijekom postupka od 2,5 do 7 g/(10¹² stanica), kao što je od 2,5 do 3,5 g/(10¹² stanica), pri čemu se stanice odnose na očekivani integralni broj živih stanica na kraju proizvodne faze.
6. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što se ukupna količina cisteina ili cistina i triptofana u kulturi postiže dodavanjem cisteina ili cistina i triptofana u medij stanične kulture:
 - a. na početku proizvodne faze,
 - b. jednom ili više puta u bilo kojem trenutku tijekom proizvodne faze,
 - c. kontinuiranim dodavanjem tijekom faze proizvodnje, ili
 - d. u bilo kojoj kombinaciji a., b. i c.
7. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što je proces šaržni proces, kao što je šaržni proces s napajanjem.
8. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što se cistein ili cistin i triptofan osiguravaju dnevnim dodavanjem tijekom faze proizvodnje.
9. Postupak prema zahtjevu 8, naznačen time što se cistein ili cistin iscrpe u kulturi prije nego se cistein ili cistin dodaju sljedećeg dana, npr. smanjenjem cisteina ili dodatka cistina na razinu između 5,6 i 7 g/(10¹² stanica), pri čemu se stanice odnose na očekivani integralni broj živih stanica na kraju proizvodne faze.
10. Postupak prema zahtjevu 8 ili 9, naznačen time što se tijekom kasne faze proizvodnje, tj. kada su stanice već postigle maksimalnu gustoću živih stanica, triptofan iscrpljuje u kulturi prije nego što se sljedećeg dana dodaje triptofan.
11. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što cistein ili koncentracija cistina u mediju stanične kulture ne prelazi 0,9 g/L u bilo kojem trenutku tijekom proizvodne faze, poželjno pri čemu cistein ili koncentracija cistina u mediju stanične kulture ne prelazi 0,3 g/L u bilo kojem trenutku tijekom proizvodne faze.
12. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što koncentracija triptofana u mediju stanične kulture ne prelazi 0,6 g/L u bilo kojem trenutku tijekom proizvodne faze, poželjno pri čemu koncentracija triptofana u staničnoj kulturi ne prelazi 0,3 g/L medija u bilo kojem trenutku tijekom proizvodne faze.
13. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što se faza proizvodnje provodi tijekom najmanje 7 dana, poželjno najmanje 14 dana.
14. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što u bilo kojem trenutku tijekom druge polovice proizvodne faze:
 - količina cisteina ili cistina u kulturi iznosi od 10 tež.% do 30% očekivane količine proizvedenog rekombinantnog proteina; i
 - količina triptofana u kulturi iznosi od 8 tež.% do 35% očekivane količine proizvedenog rekombinantnog proteina.
15. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što u bilo kojem trenutku tijekom proizvodne faze:
 - količina cisteina ili cistina u kulturi iznosi od 10 tež.% do 30% očekivane količine proizvedenog rekombinantnog proteina; i
 - količina triptofana u kulturi iznosi od 8 tež.% do 35% očekivane količine proizvedenog rekombinantnog proteina.

16. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što je rekombinantni protein protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen.
17. Postupak prema zahtjevu 16, naznačen time što je protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen:
 - 1) protutijelo ili njegov fragment koji veže antigen koji
 - a. sadrži CDR-H1 koja ima sekvencu kako je definirana u SEQ ID NO:1; CDR-H2 koja ima sekvencu kako je definirana u SEQ ID NO:2; CDR-H3 koja ima sekvencu kako je definirana u SEQ ID NO:3; CDR-L1 koja ima sekvencu kako je definirana u SEQ ID NO:4; CDR-L2 koja ima sekvencu kako je definirana u SEQ ID NO:5 i CDR-L3 koja ima sekvencu kako je definirana u SEQ ID NO:6; ili
 - b. sadrži laku varijabilnu regiju koja ima sekvencu definiranu u SEQ ID NO:7 i tešku varijabilnu regiju koja ima sekvencu kako je definirana u SEQ ID NO:8; ili
 - c. sadrži laku varijabilnu regiju koja ima najmanje 80% identičnosti ili sličnosti, poželjno 90% identičnosti ili sličnosti sa sekvencom kako je definirana u SEQ ID NO:7 i tešku varijabilnu regiju koja ima najmanje 80% identičnosti ili sličnosti, poželjno 90% identičnosti ili sličnosti sa sekvencom kako je definirana u SEQ ID NO:8;
 - d. sadrži laku varijabilnu regiju koja ima sekvencu definiranu u SEQ ID NO:7 i teški lanac koja ima sekvencu definiranu u SEQ ID NO:11; ili
 - e. sadrži laku varijabilnu regiju koja ima najmanje 80% identičnosti ili sličnosti, poželjno 90% identičnosti ili sličnosti sa sekvencom kako je definirana u SEQ ID NO:7 i teški lanac koji ima najmanje 80% identičnosti ili sličnosti, poželjno 90% identičnosti ili sličnosti sa sekvencom kako je definirana u SEQ ID NO:11; ili
 - 2) protutijelo koje sadrži laki lanac koji ima sekvencu definiranu u SEQ ID NO:9 i teški lanac koja ima sekvencu definiranu u SEQ ID NO:10; ili
 - 3) protutijelo koje sadrži laki lanac koji ima najmanje 80% identičnosti ili sličnosti, poželjno 90% identičnosti ili sličnosti sa sekvencom kako je definirano u SEQ ID NO:9 i teški lanac koji ima najmanje 80% identičnosti ili sličnosti, poželjno 90% identičnosti ili sličnosti sa sekvencom kako je definirano u SEQ ID NO:10.
18. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što se proizvodna faza provodi u bioreaktoru, poželjno s volumenom jednakim ili većim od 50 L, jednakim ili većim od 100 L, jednakim ili većim od 500 L, jednakim ili većim od 1000 L, jednakim ili većim od 2000 L, jednakim ili većim od 5000 L, jednakim ili većim od 10 000 L ili jednakim ili većim od 20 000 L.
19. Postupak u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što postupak uključuje korak prikupljanja rekombinantnog proteina iz medija stanične kulture i daljnji korak pročišćavanja rekombinantnog proteina.
20. Postupak prema zahtjevu 19, naznačen time što pročišćavanje uključuje kromatografiju proteina A.
21. Postupak prema zahtjevu 19 ili 20, naznačen time što dalje uključuje korak formuliranja pročišćenog rekombinantnog proteina.
22. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što postupak smanjuje heterogenost proizvedenih rekombinantnih proteina, pri čemu navedeno smanjenje heterogenosti uključuje smanjenje:
 - a. heterogenosti naboja, poželjno kisele vršne skupine (APG); i/ili
 - b. oksidacije aminokiselina, izomerizacije, fragmentacije, drugih kovalentnih adukata glikacije, deamidacije, cisteinilacije; i/ili
 - c. boje ili intenziteta boje, npr. između različitih šarži rekombinantnog proteina; i/ili
 - d. vrsti visoke molekularne mase (HMWS); i/ili
 - e. nestabilnosti rekombinantnog proteina.
23. Postupak za smanjenje heterogenosti populacije rekombinantnih proteina u šarži proizvedenoj u proizvodnoj fazi pomoću rekombinantnih stanica domaćina, pri čemu su stanice domaćini CHO stanice, koji obuhvaća
 - a. uzgoj stanica domaćina sposobnih za proizvodnju rekombinantnog proteina u mediju bez proizvoda životinjskog podrijetla,
 - b. napredovanje kulture kroz fazu proizvodnje u kojoj stanice proizvode rekombinantni protein, pri čemu se, tijekom navedene faze proizvodnje, kultura nadopunjuje s
 - cisteinom ili cistinom do ukupne količine od 10 tež.% do 30 tež.% očekivane ukupne količine proizvedenog rekombinantnog proteina; i
 - triptofanom do ukupne količine od 8 tež.% do 35 tež.% očekivane ukupne količine proizvedenog rekombinantnog proteina
 i, izborno, prikupljanje rekombinantnog proteina iz medija stanične kulture, pri čemu se provodi jedan ili više početnih eksperimenata da se odredi očekivana ukupna količina proizvedenog rekombinantnog proteina.
24. Postupak prema zahtjevu 23, naznačen time što postupak ima jednu ili više daljnjih karakteristika navedenih u bilo kojem od zahtjeva 2 do 22.