



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20150162 T1

HR P20150162 T1

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

(51) MKP:

C07K 16/24 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 08.05.2015.

(21) Broj predmeta: P20150162T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 10.02.2015.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2010047004
Datum podnošenja međunarodne prijave: 27.08.2010.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 10812667.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 27.08.2010.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2011025962
Datum međunarodne objave: 03.03.2011.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2470671 A1
Datum objave europske prijave patenta: 04.07.2012.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2470671 B1
Datum objave europskog patenta: 24.12.2014.

(31) Broj prve prijave: 238015 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 28.08.2009.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

**Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road,
Tarrytown, NY 10591, US**

(72) Izumitelji:

**Dan Allison, 55th Avenue Ne, Lake Forest Park, WA 98155, US
Carol Raport, 18618 34th Avenue Se, Bothell, WA 98012, US**

(74) Zastupnik:

PETOŠEVIĆ d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

ANTIKIN ANTITIJELE KOJA SE VEŽU NA VIŠESTRUKKE CC KEMOKINE

HR P20150162 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

5

1. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, koji se veže na najmanje tri različita CC kemokina, **naznačeno time**, da je najmanje jedan CC kemokin CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP- β ili CCL5/RANTES, pri čemu antitijelo ili fragment koji veže antigen:
 - (a) ima par HCVR/LCVR aminokiselinskih slijedova odabranih iz skupine koju čine SEQ ID NO: 2/7, 12/17, 22/27, 42/47, 32/37, 52/57 i 62/67; ili
 - (b) natječe se s protutijelom koje ima par HCVR / LCVR aminokiselinskih slijedova odabranih iz skupine SEQ ID NO: 2/7, 12/17, 22/27, 32/37, 42/47, 52/57, i 62/67 za specifično vezivanje CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β ili CCL5/RANTES.
2. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se ne vežu na MCP-1, MCP-2 ili MCP-3.
3. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se veže na najmanje tri CCkemokina odabrana iz skupine koja se sastoji od CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL14/HCC-1, CCL15/HCC-2, CCL18/PARC i CCL23/MPIF-1.
4. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se veže na najmanje jednu determinantu CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL14/HCC-1, CCL15/HCC-2, CCL18/PARC, i CCL23/MPIF-1 koja se nalazi između CC ostataka navedenih CC-kemokina i posljednjeg C ostatka navedenog kemokina.
5. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se veže na najmanje jednu determinantu CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL14/HCC-1, CCL15/HCC-2, CCL18/PARC, i CCL23/MPIF-1 koja se nalazi u N- petlji, petlji 30, ili petlji 40 spomenutog CC kemokina.
6. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se veže na najmanje jednu determinantu unutar veznog ostatka CC receptora CC kemokina.
7. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da neutralizira kemotaktičnu aktivnost CC kemokina na koji se veže.
8. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da je proizveden od hibridne stanične linije, 3C12F, 7D1G, 7D12A, 18V4F ili 18P7E ili koji kompetitivno blokira vezanje protutijela kojeg proizvodi hibridna stanična linija 3C12F, 7D1G, 7D12A, 18V4F ili 18P7E, pri čemu je
 - navedena hibridna stanična linija 3C12F pohranjena 12. kolovoza 2010. u American Type Culture Collection (ATCC) pod pristupnim brojem PTA-11261,
 - navedena hibridna stanična linija 7D1G je pohranjena 12. kolovoza 2010. u ATCC pod pristupnim brojem PTA-11257,
 - navedena hibridna stanična linija 7D12A pohranjena 12. kolovoza 2010. u ATCC pod pristupnim brojem PTA-11259,
 - navedena hibridna stanična linija 18V4F pohranjena 12. kolovoza 2010. u ATCC pod pristupnim brojem PTA-11260, i
 - navedena hibridna stanična linija 18P7E je pohranjena 12. kolovoza 2010. u ATCC pod pristupnim brojem PTA-11258.
9. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se veže na najmanje pet CC kemokina odabranih iz skupine koja se sastoji od CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL15/HCC-2, i CCL23/MPIF-1, i koji se ne veže na CCL2/MCP-1.
10. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se veže na najmanje pet CC kemokina odabranih iz skupine koja se sastoji od CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL15/HCC-2, i CCL23/MPIF-1, i koji se ne veže na CCL2/MCP-1, koji sadrži kombinacije CDR nizova teških i lakih lanaca (HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3) odabranih iz skupine koja se sastoji od SEQ ID NO: 3/4/5/8/9/10 i 53/54/55/58/59/60, ili koji se natječe za vezanje na najmanje pet CC kemokina odabranih iz CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL15/HCC-2, i CCL23/MPIF-1, s antitijelima, ili fragmentom koji veže antigen koji sadrži kombinacije CDR slijeda teškog i lakog lanca odabranih iz skupine koja se sastoji od SEQ ID NO: 3/4/5/8/9/10 i 53/54/55/58/59/60.
11. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 9, koji je proizveden od hibridne stanične linije koja proizvodi MAb 3C12F, ili njene subkulture; ili koji kompetitivno blokira vezanje protutijela kojeg proizvodi hibridna stanična linija 3C12F, **naznačeno time**, da je navedena hibridna stanična linija 3C12F pohranjena 12. kolovoza 2010. u ATCC pod pristupnim brojem PTA-11261.
12. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se veže na najmanje četiri CC kemokina odabranih iz skupine koja se sastoji od CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL14/HCC-1, i CCL18/PARC, i koji se ne vežu na CCL2/MCP-1.

13. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se veže na najmanje četiri CC kemokina odabranih iz skupine koja se sastoji od CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL14/HCC-1, i CCL18/PARC, a koji se ne vežu na CCL2/MCP-1, koji sadrži kombinaciju CDR slijedova teškog i lakog lanca (HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3) od SEQ ID NO: 23/24/25/28/29/30, ili koji se natječe za vezanje na najmanje četiri CC kemokina odabranih iz skupine koja se sastoji od CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL4/HCC-1, i CCL18/PARC, s antitijelom ili fragmentom koji veže antigen koji sadrži kombinaciju CDR slijedova teškog i lakog lanca SEQ ID NO: 23/24/25/28/29/30.
14. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 12, koji proizvodi hibridna stanična linija koja proizvodi MAb 7D1G, ili njena subkultura; ili koji kompetitivno blokira vezanje protutijela kojeg proizvodi hibridna stanična linija 7D1G, **naznačeno time**, da je spomenuta hibridna stanična linija 7D1G pohranjena 12. kolovoza 2010. u ATCC pod pristupnim brojem PTA-11257.
15. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da veže na najmanje četiri CC kemokina odabranih iz skupine koja se sastoji od CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, i CCL23/MPIF-1, i koji se ne vežu na CCL2/MCP-1.
16. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se veže na najmanje četiri CC kemokina odabranih iz skupine koja se sastoji od CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, i CCL23/MPIF-1, i koji se ne veže na CCL2/MCP-1, koji sadrži kombinaciju CDR sekvence teškog i lakog lanca (HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3) od SEQ ID NOS: 13/14/15/18/19/20, ili koji se natječe za vezanje na najmanje četiri CC kemokina odabranih iz CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES i CCL23/MPIF-1, s antitijelima ili fragmentom koji veže antigen i koji sadrži kombinacije CDR slijeda teškog i lakog lanca SEQ ID NOS: 13/14/15/18/19/20.
17. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 15, koji je proizveden od hibridne stanične linije koja proizvodi Mab 7D12A, ili njene subkulture; ili koji kompetitivno blokira vezanje protutijela kojeg proizvodi hibridna stanična linija 7D 12A, **naznačen time**, da je spomenuta hibridna stanična linija 7D12A pohranjena 12. kolovoza 2010. u ATCC pod pristupnim brojem PTA-11259.
18. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se veže na tri CC kemokina odabrana iz skupine koju čine CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , i CCL5/RANTES i koji se ne vežu na CCL2/MCP-1.
19. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se veže na CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , i CCL5/RANTES i koji se ne veže na CCL2/MCP-1, koji obuhvaća kombinacije CDR nizova teških i lakih lanaca (HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3) odabranih iz skupine koja se sastoji od SEQ ID NOS: 33/34/35/38/39/40 i 63/64/65/68/69/70, ili koji se natječe za vezanje na CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , i CCL5/RANTES, s antitijelom ili fragmentom koji veže antigen i sadrži kombinacije CDR nizova teških i lakih lanaca odabrane iz skupine koju čine CEQ ID NO: 33/34/35/38/39/40 i 63/64/65/68/69/70.
20. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 18, koji je proizveden od hibridne stanične linije koja proizvodi MAb 18V4F, ili njene subkulture; ili koji kompetitivno blokira vezanje protutijela kojeg proizvodi hibridna stanična linija 18V4F, **naznačeno time**, da je spomenuta hibridna stanična linija 18V4F pohranjena kolovoza 12,2010. u ATCC pod pristupnim brojem PTA-11260.
21. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se veže na najmanje tri CC kemokina odabrana iz skupine koja se sastoji od CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1P, i CCL5/RANTES, a koji se ne veže to CCL2/MCP-1.
22. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, prema bilo kojem od zahtjeva 9, 12, 15, 18 i 21, **naznačeno time**, da se veže na determinantu u N petlji, petlji 30 ili petlji 40 od barem jednog od navedenih CC kemokina.
23. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 9, 12, 15, 18 i 21, **naznačeno time**, da se veže na barem jednu antigensku determinantu CCL3/MIP-1 α koja se nalazi unutar ostataka 11-15 (CCFSY), ostataka 17-24 (SRQIPQNF), ostataka 34-35 (QC), ili ostataka 57-67 (EWVQKYVSDLE) SEQ ID NO: 71; koji se veže na barem jednu antigensku determinantu CCL4/MIP-1 α koja se nalazi unutar ostataka 11-15 (CCFSY), ostataka 17-24 (ARKLPHNF), ostataka 34-35 (LC), ili ostataka 57-67 (SWVQEYVYDLE) SEQ ID NO: 72; koji se veže na barem jednu antigensku determinantu CCL5/RANTES koja se nalazi unutar ostataka 10-14 (CCFAY), ostataka 16-23 (ARPLPRAH), ostataka 33-34 (KC), odnosno ostataka 56-66 (KWVREYINSLE) od SEQ ID NO: 73.
24. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, da se veže na najmanje tri kemokinima odabrana iz skupine koju čine CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , i CCL5/RANTES, a koji se ne veže na CCL2/MCP-1 i koji sadrže kombinacije CDR nizova teških i lakih lanaca (HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3) SEQ ID NO: 43/44/45/48/49/50, ili koji se natječe za vezivanje to CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , i CCL5/RANTES, s antitijelom ili fragmentom koji veže antigen i sadrži kombinacije CDR nizova teških i lakih lanaca SEQ ID NO: 43/44/45/48/49/50.

25. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 21, koji je proizveden od hibridne stanične linije koja proizvodi MAb 18P7E, ili njene subkulture; ili koji kompetitivno blokira vezanje protutijela kojeg proizvodi hibridna stanična linija 18P7E, **naznačeno time**, da je spomenuta hibridna stanična linija 18V4F pohranjena kolovoza 12,2010. u ATCC pod pristupnim brojem PTA-11258.
- 5 26. Monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, prema bilo kojem od zahtjeva 1, 9, 12, 15, 18 i 21, **naznačeno time**, da je to humano antitijelo, humanizirano antitijelo ili himerno mišje-ljudsko antitijelo ili njegov fragment koji veže antigen.
27. Hibrida stanična linija, **naznačena time**, da proizvodi monoklonsko antitijelo u skladu sa zahtjevom 1.
28. Pripravak, **naznačen time**, da sadrži barem jedno monoklonsko protutijelo, ili njegov fragment koji veže antigen, u skladu s patentnim zahtjevom 1, u kombinaciji s nosačem, ekscipijentom ili puferom.
- 10 29. Monoklonsko protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 1, ili njegov fragment koji veže antigen za upotrebu pri liječenju bolesti, poremećaja ili stanja uzrokovanih jednim ili više CC kemokina, **naznačeno time**, da je navedena bolest, poremećaj ili stanje odabrano iz skupine koja se sastoji od reumatoidnog artritisa, multiple skleroze, fibrozne bolesti, ateroskleroze, astme, onkogenih bolesti, upalne bolesti crijeva, atopičnog dermatitisa, psorijaze, moždanog udara, transplantacije organa, COPD, glomerulonefritisa, lupus nefritisa, skleroderma, ciroze, Alzheimer-ove bolesti, CHF-ishemije, koronarne restenoze, dijabetičke nefropatije / neuropatije / retinopatije, osteoartritisa, periodontitisa, infekcija uzrokovanih kvascem i virusima, te deregulacija trudnoće.
- 15