



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator  
dokumenta:



HR P20250443 T1

HR P20250443 T1

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

(51) MKP:

**C07K 16/28** (2006.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 06.06.2025.

(21) Broj predmeta: P20250443T

(22) Datum podnošenja : 07.06.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2019064942  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 07.06.2019.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 19728454.0  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 07.06.2019.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2019234220  
Datum međunarodne objave: 12.12.2019.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3802598 A1  
Datum objave europske prijave patenta: 14.04.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3802598 B1  
Datum objave europskog patenta: 12.02.2025.

(31) Broj prve prijave: 18176888  
18176889  
19159321

(32) Datum podnošenja prve prijave: 09.06.2018.  
09.06.2018.  
26.02.2019.

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

(73) Nositelj patenta:

**Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216  
Ingelheim am Rhein, DE**

(72) Izumitelji:

**Susanne Hipp, Boehringer Ingelheim International GmbH, Corporate  
Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE  
Paul Adam, Boehringer Ingelheim International GmbH, Corporate  
Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE  
Michael Dziegelewski, c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA  
Corp., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368, US  
Rajkumar Ganesan, c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp.,  
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368, US  
Philip Nicholas Gorman, c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA  
Corp., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368, US  
Priyanka Gupta, c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp., 900  
Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368, US  
Pankaj Gupta, c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp., 900  
Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368, US  
Justin Scheer, c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp., 900  
Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368, US  
Vladimir H. Voynov, c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp.,  
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368, US**

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., Kutinska 2, Zagreb

(54) Naziv izuma:

**PROTEINI KOJI VEŽU DLL3/CD3 ZA LIJEČENJE RAKA**

HR P20250443 T1

## PATENTNI ZAHTJEVI

1. Protein, **naznačen time, da** sadrži prvu jedinicu za vezanje antigena koja se specifično veže na DLL3 i drugu jedinicu za vezanje antigena koja se specifično veže na CD3, pri čemu se spomenuta prva jedinica za vezanje antigena koja se specifično veže na DLL3 bira iz skupine koja se sastoji od i) do iii):
- i) jedinice za vezanje antigena koja sadrži CDR regije lakog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:1 (CDR1), SEQ ID NO:2 (CDR2) i SEQ ID NO:3 (CDR3) i CDR regije teškog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:4 (CDR1), SEQ ID NO:5 (CDR2) i SEQ ID NO:6 (CDR3);
  - ii) jedinice za vezanje antigena koja sadrži CDR regije lakog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:7 (CDR1), SEQ ID NO:8 (CDR2) i SEQ ID NO:9 (CDR3) i CDR regije teškog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:10 (CDR1), SEQ ID NO:11 (CDR2) i SEQ ID NO:12 (CDR3); i
  - iii) jedinice za vezanje antigena koja sadrži CDR regije lakog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:13 (CDR1), SEQ ID NO:14 (CDR2) i SEQ ID NO:15 (CDR3) i CDR regije teškog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:16 (CDR1), SEQ ID NO:17 (CDR2) i SEQ ID NO:18 (CDR3);
- i pritom spomenuta druga jedinica za vezanje antigena koja se specifično veže na CD3 sadrži:
- i) CDR regije lakog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:55 (CDR1), SEQ ID NO:56 (CDR2) i SEQ ID NO:57 (CDR3) i CDR regije teškog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:58 (CDR1), SEQ ID NO:59 (CDR2) i SEQ ID NO:60 (CDR3); ili
  - ii) CDR regije lakog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:61 (CDR1), SEQ ID NO:62 (CDR2) i SEQ ID NO:63 (CDR3) i CDR regije teškog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:64 (CDR1), SEQ ID NO:65 (CDR2) i SEQ ID NO:66 (CDR3).
2. Protein prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** spomenuta prva jedinica za vezanje antigena sadrži CDR regije lakog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:13 (CDR1), SEQ ID NO:14 (CDR2) i SEQ ID NO:15 (CDR3) i CDR regije teškog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:16 (CDR1), SEQ ID NO:17 (CDR2) i SEQ ID NO:18 (CDR3) i spomenuta druga jedinica za vezanje antigena sadrži CDR regije lakog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:55 (CDR1), SEQ ID NO:56 (CDR2) i SEQ ID NO:57 (CDR3) i CDR regije teškog lanca koje imaju aminokiselinske sljedove SEQ ID NO:58 (CDR1), SEQ ID NO:59 (CDR2) i SEQ ID NO:60 (CDR3).
3. Protein prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** spomenuta prva jedinica za vezanje antigena koja se specifično veže na DLL3 sadrži prvu varijabilnu domenu lakog lanca i prvu varijabilnu domenu teškog lanca i bira se iz skupine koja se sastoji od i) do iii):
- i) jedinice za vezanje antigena koja sadrži varijabilnu domenu lakog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:37 i varijabilnu domenu teškog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:38;
  - ii) jedinice za vezanje antigena koja sadrži varijabilnu domenu lakog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:39 i varijabilnu domenu teškog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:40; i
  - iii) jedinice za vezanje antigena koja sadrži varijabilnu domenu lakog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:41 i varijabilnu domenu teškog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:42.
4. Protein prema patentnom zahtjevu 1 ili 3, **naznačen time, da** spomenuta druga jedinica za vezanje antigena koja se specifično veže na CD3 sadrži:
- i) varijabilnu domenu lakog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:67 i varijabilnu domenu teškog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:68; ili
  - ii) varijabilnu domenu lakog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:69 i varijabilnu domenu teškog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:70.
5. Protein prema patentnom zahtjevu 4, **naznačen time, da** spomenuta prva jedinica za vezanje antigena sadrži varijabilnu domenu lakog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:41 i varijabilnu domenu teškog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:42 i spomenuta druga jedinica za vezanje antigena sadrži varijabilnu domenu lakog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:67 i varijabilnu domenu teškog lanca koja ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:68.
6. Protein prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 5, **naznačen time, da**
- i) spomenuta prva jedinica za vezanje antigena koja se specifično veže na DLL3 sadrži od svojega N-kraja do C-kraja prvu varijabilnu domenu lakog lanca, prvu konstantnu domenu lakog lanca, prvi peptidni poveznik, prvu varijabilnu domenu teškog lanca i prvu konstantnu domenu CH1 teškog lanca; i
  - ii) spomenuta druga jedinica za vezanje antigena koja se specifično veže na CD3 sadrži od svojega N-kraja do C-kraja drugu varijabilnu domenu lakog lanca, drugu konstantnu domenu lakog lanca, drugi peptidni poveznik, drugu varijabilnu domenu teškog lanca i drugu konstantnu domenu CH1 teškog lanca.
7. Protein prema patentnom zahtjevu 6, **naznačen time, da** spomenuti prvi i/ili drugi peptidni poveznik sadrže 26 do 42 aminokiseline, poželjno bilo koje od 30 do 40 aminokiselina, 34 do 40 aminokiselina, ili 36 do 39 aminokiselina, još poželjnije 38 aminokiselina.
8. Protein prema patentnom zahtjevu 6 ili 7, **naznačen time, da** spomenuti prvi peptidni poveznik i/ili drugi peptidni poveznik jest Gly-Ser poveznik, koji poželjno sadrže aminokiselinski slijed SEQ ID NO:89, još poželjnije navedeni prvi i drugi peptidni poveznik sadrže isti slijed.

9. Protein prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 6 do 8, **naznačen time, da** nadalje sadrži prvu i drugu Fc domenu, gdje je spomenuta prva Fc domena kovalentno povezana s navedenom prvom jedinicom za vezanje antigena, i spomenuta druga Fc domena je kovalentno povezana s navedenom drugom jedinicom za vezanje antigena.
10. Protein prema patentnom zahtjevu 9, **naznačen time, da**
- 5 (i) spomenuta prva Fc domena sadrži tirozin (Y) na poziciji 366 [T366Y], i spomenuta druga Fc domena sadrži treonin (T) na poziciji 407 [Y407T], ili
- (ii) spomenuta prva Fc domena sadrži triptofan (W) na poziciji 366 [T366W], i spomenuta druga Fc domena sadrži serin (S) na poziciji 366 [T366S], alanin (A) na poziciji 368 [L368A] i valin (V) na poziciji 407 [Y407V], ili
- 10 (iii) spomenuta druga Fc domena sadrži tirozin (Y) na poziciji 366 [T366Y], i spomenuta prva Fc domena sadrži treonin (T) na poziciji 407 [Y407T], ili
- (iv) spomenuta druga Fc domena sadrži triptofan (W) na poziciji 366 [T366W], i spomenuta prva Fc domena sadrži serin (S) na poziciji 366 [T366S], alanin (A) na poziciji 368 [L368A] i valin (V) na poziciji 407 [Y407V],
- 15 poželjno gdje spomenuta prva ili spomenuta druga Fc domena nadalje sadrži arginin na poziciji 435 [H435R] i fenilalanin na poziciji 436 [Y436F].
11. Protein prema patentnom zahtjevu 10, **naznačen time, da** spomenuta prva i/ili spomenuta druga Fc domena nadalje sadrži alanin na poziciji 234[L234A] i na poziciji 235 [L235A].
12. Protein prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 6 do 11, **naznačen time, da** prva konstantna domena lakog lanca i druga konstantna domena lakog lanca sadrže ljudsku kappa ili lambda domenu.
- 20 13. Protein, **naznačen time, da** sadrži:
- (i) prvi polipeptidni lanac koji se specifično veže na DLL3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:73 i drugi polipeptidni lanac koji se specifično veže na CD3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:79, ili
- (ii) prvi polipeptidni lanac koji se specifično veže na DLL3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:74 i drugi polipeptidni lanac koji se specifično veže na CD3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:79, ili
- 25 (iii) prvi polipeptidni lanac koji se specifično veže na DLL3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:75 i drugi polipeptidni lanac koji se specifično veže na CD3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:79, ili
- (iv) prvi polipeptidni lanac koji se specifično veže na DLL3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:73 i drugi polipeptidni lanac koji se specifično veže na CD3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:80, ili
- (v) prvi polipeptidni lanac koji se specifično veže na DLL3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:74 i drugi polipeptidni lanac koji se specifično veže na CD3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:80, ili
- 30 (vi) prvi polipeptidni lanac koji se specifično veže na DLL3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:75 i drugi polipeptidni lanac koji se specifično veže na CD3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:80.
14. Protein prema patentnom zahtjevu 13, **naznačen time, da** spomenuti prvi polipeptidni lanac koji se specifično veže na DLL3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:75 i drugi polipeptidni lanac koji se specifično veže na CD3 sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:79.
- 35 15. Stanica domaćina, **naznačena time, da** se transficira s dva vektora ekspresije, jedan vektor ekspresije koji kodira prvi polipeptidni lanac od bilo kojega od SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:74, ili SEQ ID NO:75 i preostali vektor ekspresije koji kodira drugi polipeptidni lanac od SEQ ID NO:79 ili SEQ ID NO:80.
16. Postupak za proizvodnju proteina prema patentnom zahtjevu 13, **naznačen time, da** obuhvaća:
- 40 (i) kultiviranje stanice domaćina prema patentnom zahtjevu 15, pod uvjetima koji dopuštaju ekspresiju proteina prema patentnom zahtjevu 13; i,
- (ii) dobivanje proteina; i opcionalno
- (iii) nadalje pročišćavanje i/ili modificiranje i/ili formuliranje proteina.
17. Protein prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 14, **naznačen time, da** je za uporabu u medicini.
- 45 18. Farmaceutski pripravak, **naznačen time, da** sadrži protein prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 14 i farmaceutski prihvatljiv nosač.
19. Protein prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 14, **naznačen time, da** je za uporabu u postupku za liječenje raka.
20. Protein za uporabu prema patentnom zahtjevu 19, **naznačen time, da** je rak tumor koji eksprimira DLL3, prvenstveno gdje je rak SCLC, glioblastom ili neuroendokrini tumor koji eksprimira DLL3.
- 50 21. Protein za uporabu prema patentnom zahtjevu 19 ili 20, **naznačen time, da** se navedeni protein upotrebljava u kombinaciji s kemoterapeutskim sredstvom, terapijski aktivnim spojem koji inhibira angiogenezu, inhibitorom signalnog transdukcijskog puta, EGFR inhibitorom, imunomodulatorom, inhibitorom imunodne kontrolne točke, ili hormonalno terapijskim sredstvom.
- 55 22. Protein za uporabu prema patentnom zahtjevu 21, **naznačen time, da** se navedeni protein upotrebljava u kombinaciji s inhibitorom imunodne kontrolne točke, prvenstveno s anti-PD-1 protutijelom ili anti-PD-L1 protutijelom.
23. Protein za uporabu prema patentnom zahtjevu 22, **naznačen time, da** se anti-PD-1 protutijelo bira iz skupine koja se sastoji od PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4, i PD1-5.