



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20110619 T1

HR P20110619 T1

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

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C12N 15/02 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 30.09.2011.

(21) Broj predmeta: P20110619T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 24.08.2011.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2009040288
Datum podnošenja međunarodne prijave: 11.04.2009.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 09707110.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 11.04.2009.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2009126944
Datum međunarodne objave: 15.10.2009.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2132228 A1
Datum objave europske prijave patenta: 16.12.2009.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2132228 B1
Datum objave europskog patenta: 22.06.2011.

(31) Broj prve prijave: 190067 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 11.04.2008.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

Emergent Product Development Seattle, LLC, 2401 Fourth Avenue Suite 1050, Seattle, WA 98121, US

(72) Izumitelji:

Philip Tan, 17409 53rd Place West, Lynnwood, WA 98037, US
Sandy Alexander Simon, 1904 Northeast 68th Street, Seattle, WA 98115, US
William Brady, 618 219th Place Southwest, Bothell, WA 98021, US
Jeffrey A. Ledbetter, 18798 Ridgefield Road Northwest, Shoreline, WA 98177, US
Martha Susan Hayden-Ledbetter, 18798 Ridgefield Road Northwest, Shoreline, WA 98177, US
Cecile Morales, 1920 Nob Hill Avenue North, Seattle, WA 98109, US
Mraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma:

**CD37 IMUNOTERAPEUTIK I NJEGOVA KOMBINACIJA S BIFUNKCIONALNIM
KEMOTERAPEUTIKOM**

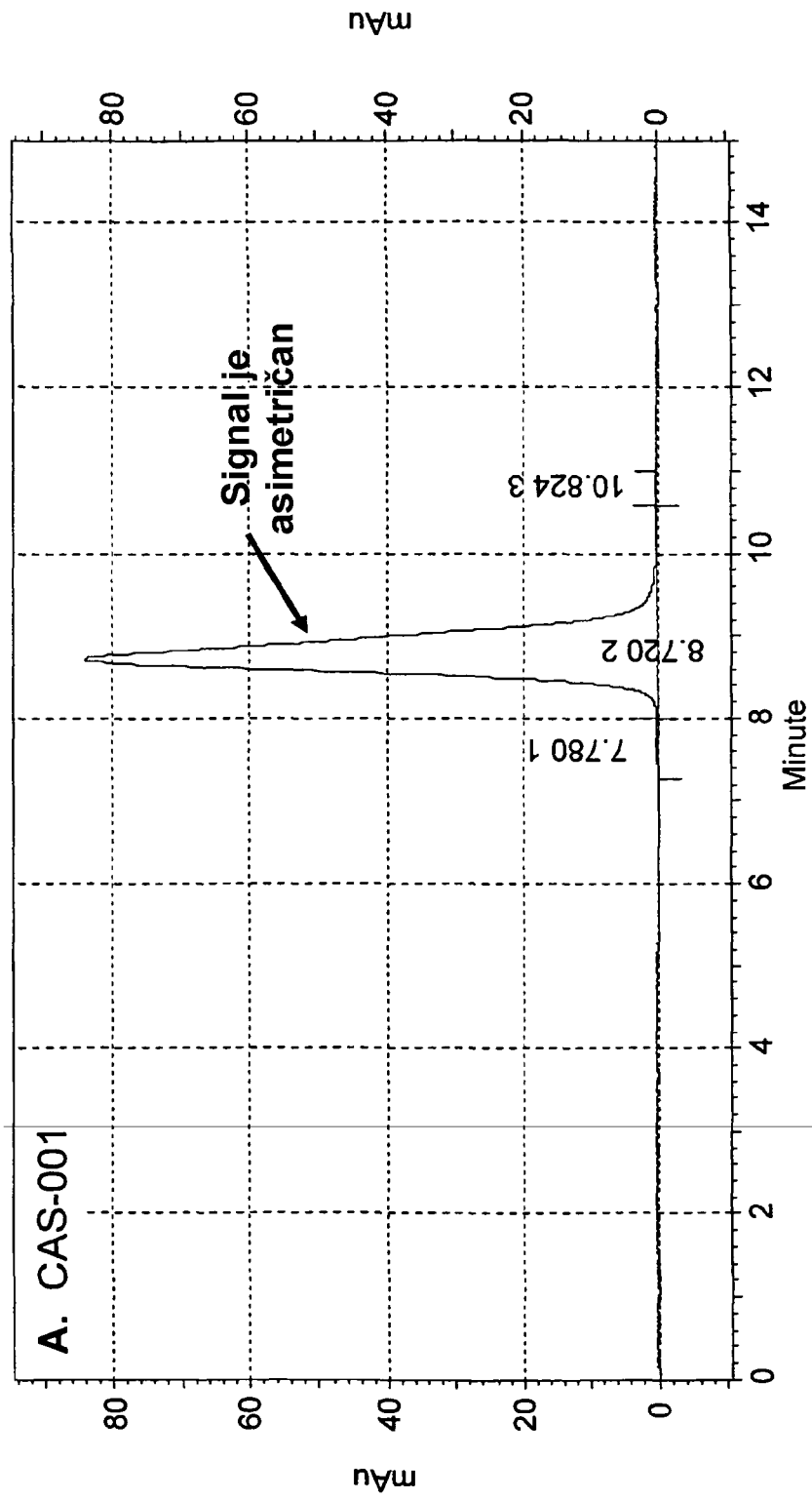
HR P20110619 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

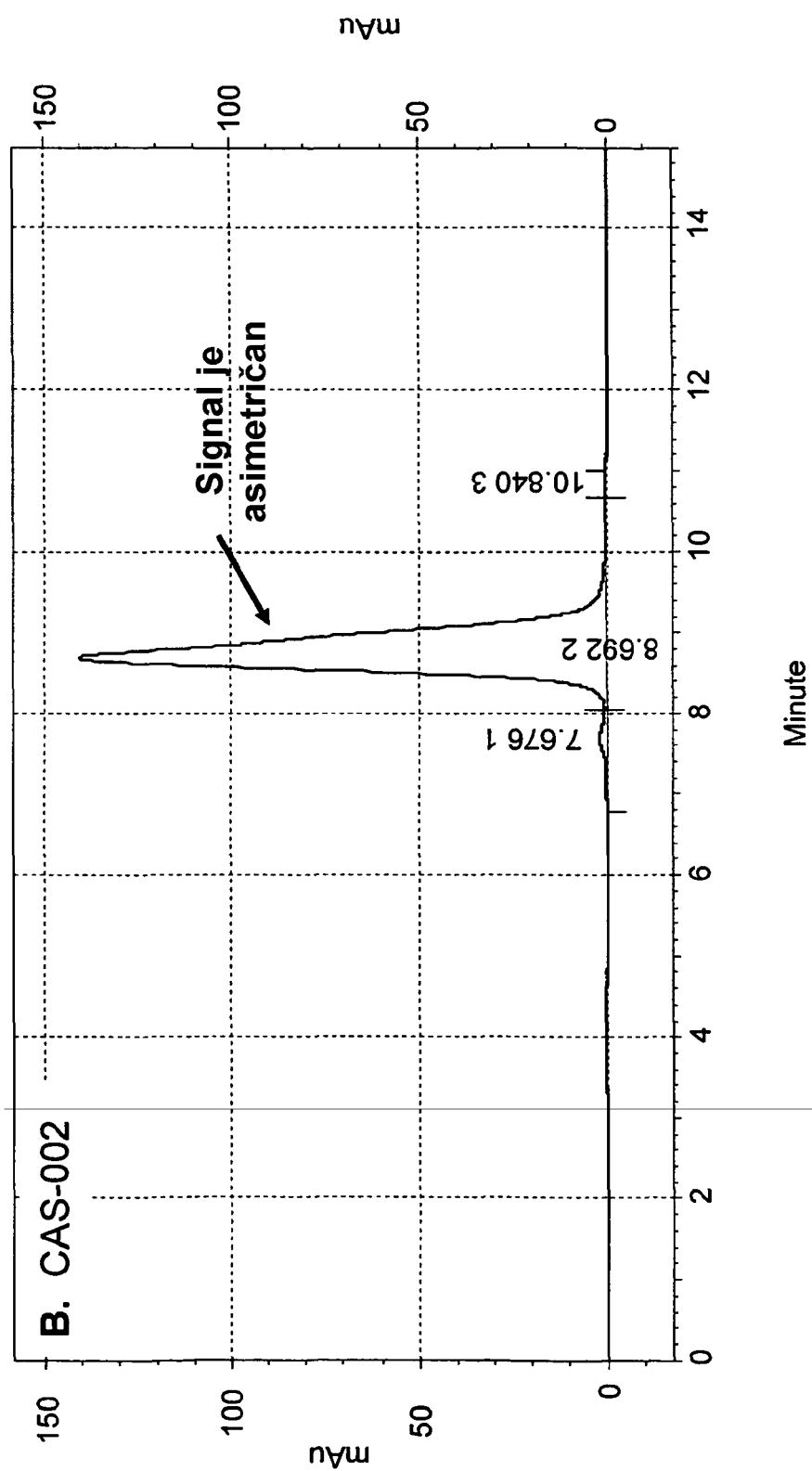
5

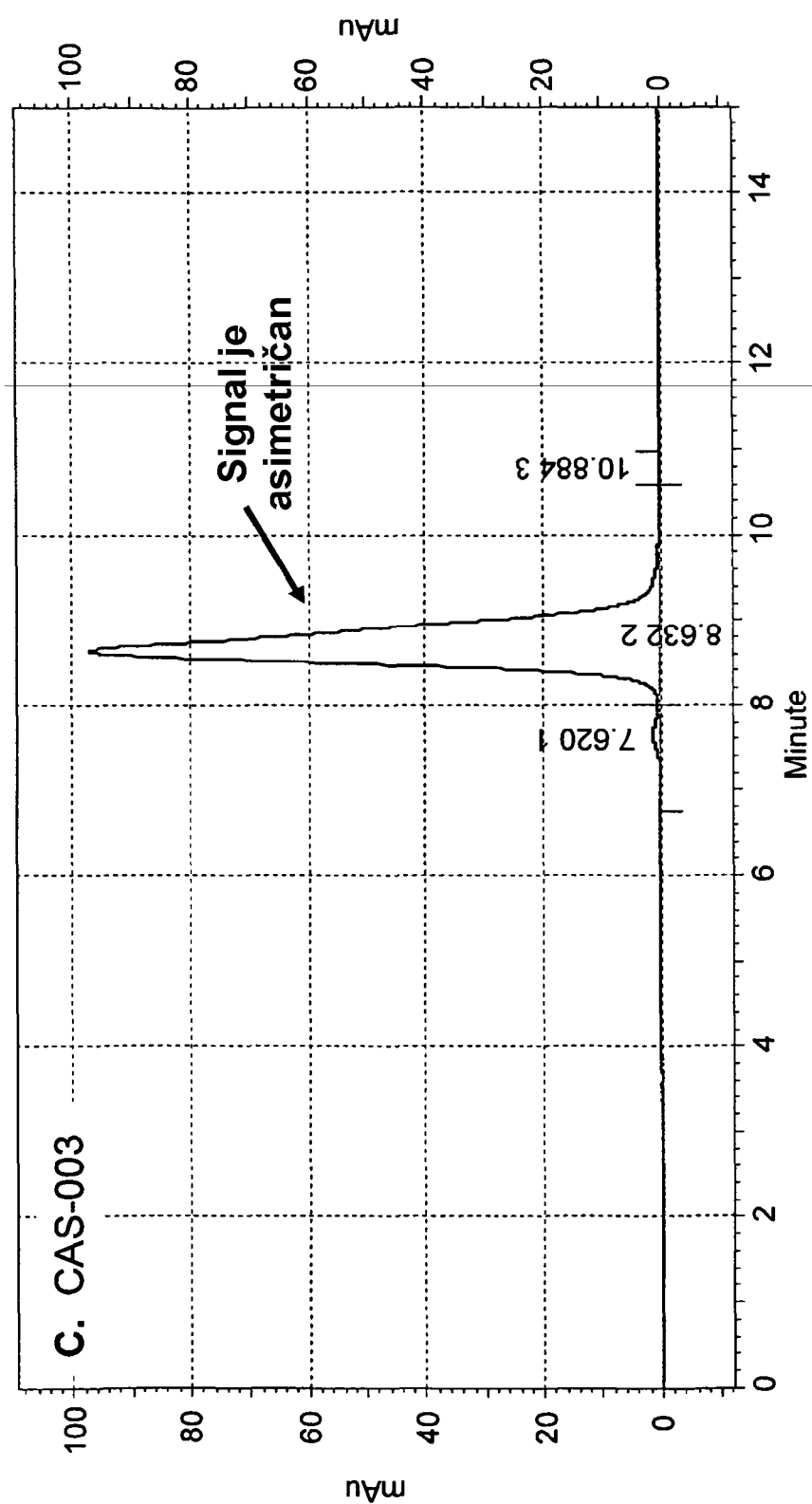
1. Molekula koja se specifično veže na CD37, **naznačena time** što ima aminokiselinski slijed kao što je iznijet u SEQ ID NO:253.
2. Molekula koja se specifično veže na CD37, u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačena time** što ima aminokiselinski slijed iznijet u SEQ ID NO:253.
- 10 3. Izolirana molekula nukleinske kiseline, **naznačena time** što ima nukleotidni slijed koji kodira humaniziranu molekulu koja se specifično veže na CD37, u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva.
4. Vektor, **naznačen time** što sadrži molekulu nukleinske kiseline u skladu s patentnim zahtjevom 3.
5. Stanica-domaćin, **naznačena time** što sadrži vektor u skladu s patentnim zahtjevom 4.
6. Pripravak, **naznačen time** što sadrži humaniziranu molekulu koja se specifično veže na CD37, u skladu s bilo
- 15 kojim od patentnih zahtjeva 1 do 2, i farmaceutski prihvatljivu podlogu.
7. Vežuća molekula u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, ili pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeni time** što su namijenjeni upotrebi u terapiji.
8. Humanizirana molekula koja se specifično veže na CD37, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 ili 2, **naznačena time** što je namijenjena upotrebi u postupku smanjivanja broja B-stanica ili liječenje bolesti povezane s
- 20 aberantnom aktivnošću B-stanica.
9. Vežuća molekula u skladu s patentnim zahtjevom 8, gdje bolest povezana s aberantnom aktivnošću B-stanica je limfom B-stanica, leukemija B-stanica, mijelom B-stanica, a navedena bolest je **naznačena time** što je za nju karakteristična proizvodnja autoprotutijela, ili je navedena bolest **naznačena time** što je za nju karakteristična neodgovarajuća stimulacija T-stanica, povezana s razvojnim putem B-stanica.
- 25 10. Vežuća molekula u skladu s patentnim zahtjevom 9, gdje bolest **naznačena time** što je za nju karakteristična proizvodnja autoprotutijela je idiopatska upalna miopatija, reumatoidni artritis, juvenilni reumatoidni artritis, miastenija gravis, Gravesova bolest, dijabetes melitus tip I, bolest protiv bazalne membrane glomerula, brzo progredirajući glomerulonefritis, Bergerova bolest (IgA nefropatija), sistemski eritematozni lupus (SLE), Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, idiopatska trombocitopenična purpura (ITP), sindrom protutijela protiv fosfolipida, optički neuromijelitis, multipla skleroza, autoimuna bolest, dermatomiozitis, polimiozitis ili
- 30 Waldenstromova makroglobinemija.
11. Vežuća molekula u skladu s patentnim zahtjevom 9, **naznačena time** što bolest povezana s aberantnom aktivnošću B-stanica je kronična limfocitna leukemija (CLL), ne-Hodgkinov limfom (NHL), leukemija vlasastih stanica, limfom malih limfocita, limfoplazmacitni limfom, limfom rubne zona slezene, limfom B-stanica limfoidnog tkiva
- 35 povezanog sa sluznicom (MALT) u ektranodalnoj rubnoj zoni, limfom B-stanica u nodalnoj rubnoj zoni, folikularni limfom, limfom stanica plašta, difuzni limfom velikih B-stanica, medijastinalni (timusni) limfom velikih B-stanica, intravaskularni limfom velikih B-stanica, primarni efuzivni limfom ili Burkittov limfom odnosno leukemija.
12. Upotreba humanizirane molekule koja se specifično veže na CD37, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 ili
- 40 2, **naznačena time** što je navedena molekula namijenjena proizvodnji medikamenta namijenjenog upotrebi u postupku smanjivanja broja B-stanica ili liječenja bolesti povezane s aberantnom aktivnošću B-stanica.
13. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 12, gdje bolest povezana s aberantnom aktivnošću B-stanica je limfom B-stanica, leukemija B-stanica, mijelom B-stanica, a navedena bolest je **naznačena time** što je za nju karakteristična proizvodnja autoprotutijela, ili je navedena bolest **naznačena time** što je za nju karakteristična neodgovarajuća
- 45 stimulacija T-stanica, povezana s razvojnim putem B-stanica.
14. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 13, gdje bolest **naznačena time** što je za nju karakteristična proizvodnja autoprotutijela je idiopatska upalna miopatija, reumatoidni artritis, juvenilni reumatoidni artritis, miastenija gravis, Gravesova bolest, dijabetes melitus tip I, bolest protiv bazalne membrane glomerula, brzo progredirajući glomerulonefritis, Bergerova bolest (IgA nefropatija), sistemski eritematozni lupus (SLE), Crohnova bolest,
- 50 ulcerozni kolitis, idiopatska trombocitopenična purpura (ITP), sindrom protutijela protiv fosfolipida, optički neuromijelitis, multipla skleroza, autoimuna bolest, dermatomiozitis, polimiozitis ili Waldenstromova makroglobinemija.
15. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 13, **naznačena time** što bolest povezana s aberantnom aktivnošću B-stanica je kronična limfocitna leukemija (CLL), ne-Hodgkinov limfom (NHL), leukemija vlasastih stanica, limfom
- 55 malih limfocita, limfoplazmacitni limfom, limfom rubne zona slezene, limfom B-stanica limfoidnog tkiva povezanog sa sluznicom (MALT) u ektranodalnoj rubnoj zoni, limfom B-stanica u nodalnoj rubnoj zoni, folikularni limfom, limfom stanica plašta, difuzni limfom velikih B-stanica, medijastinalni (timusni) limfom velikih B-stanica, intravaskularni limfom velikih B-stanica, primarni efuzivni limfom ili Burkittov limfom odnosno leukemija.

<u>TEŠKI LANAC</u>	
G28-1	FR1..... CDR1_FR2..... CDR2_
CAS-024	AVQLQSGPESEKPGASVKISCKASGYSFT GYNMN WVKQNNGKSLEWIG NIDPYYGGTTYNRKFKG
Konsenzus	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT GYNMN WVRQMPGKGLEWMG NIDPYYGGTTYNRKFKG
	-VQL-QSG-E--KPG-S-KISCK-SGYSFT GYNMN WV-Q--GK-LEW-G NIDPYYGGTTYNRKFKG
G28-1	FR3..... CDR3_FR4....
CAS-024	KATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCAR SVGPMDY WGQGTSTVTSS
Konsenzus	QVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCAR SVGPFDS WGQGTLTVTSS
	--T---DKS-STAY-Q--SL---D-A-YYCAR SVGP-D- WGQGT-VTVSS
<u>LAKI LANAC</u>	
G28-1	FR1..... CDR1_FR2..... CDR2_
CAS-024	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC RTSENVYSYLA WYQQKQKSPQLLVS FAKTLAE
Konsenzus	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASENVYSYLA WYQQKPGQAPRLIY FAKTLAE
	-I--TQSPATLS-S-GE--T--C R-SENVYSYLA WYQQK-G--P-LL-- FAKTLAE
G28-1	FR3..... CDR3_FR4....
CAS-024	GVPSRFSGSGGTQFSLKISSLPEDSGSYFC QHSDNPWT FGQGTKVEIK
Konsenzus	GIPARFSGSGGTFTLTISLPEPDAVYYC QHSDNPWT FGQGTKVEIK
	G-P-RFSGSGGT-F-L-ISSL-PED---Y-C QHSDNPWT FGQGTKVEIK
<i>Sl. 1</i>	

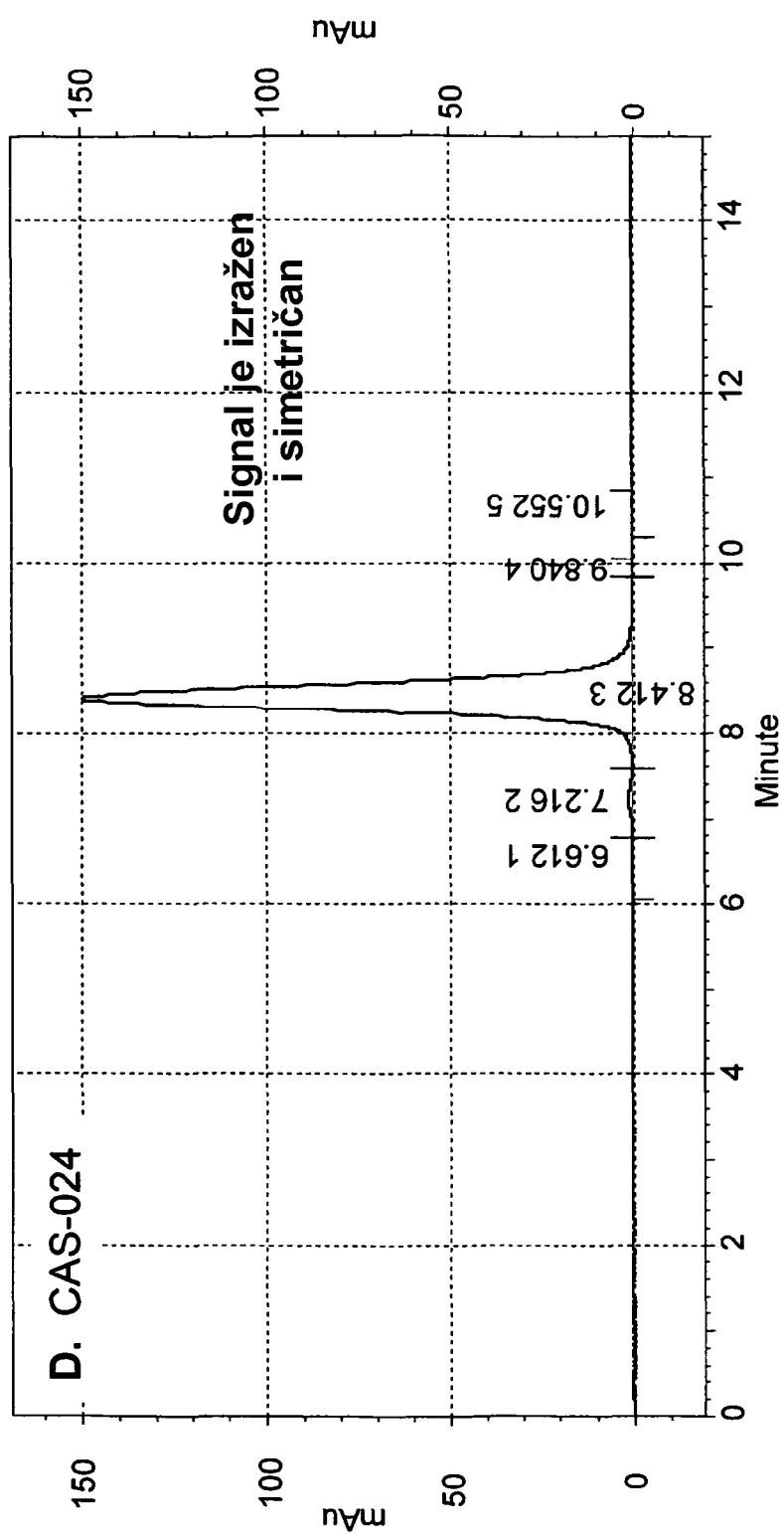


Sl. 2A

***Sl. 2B***

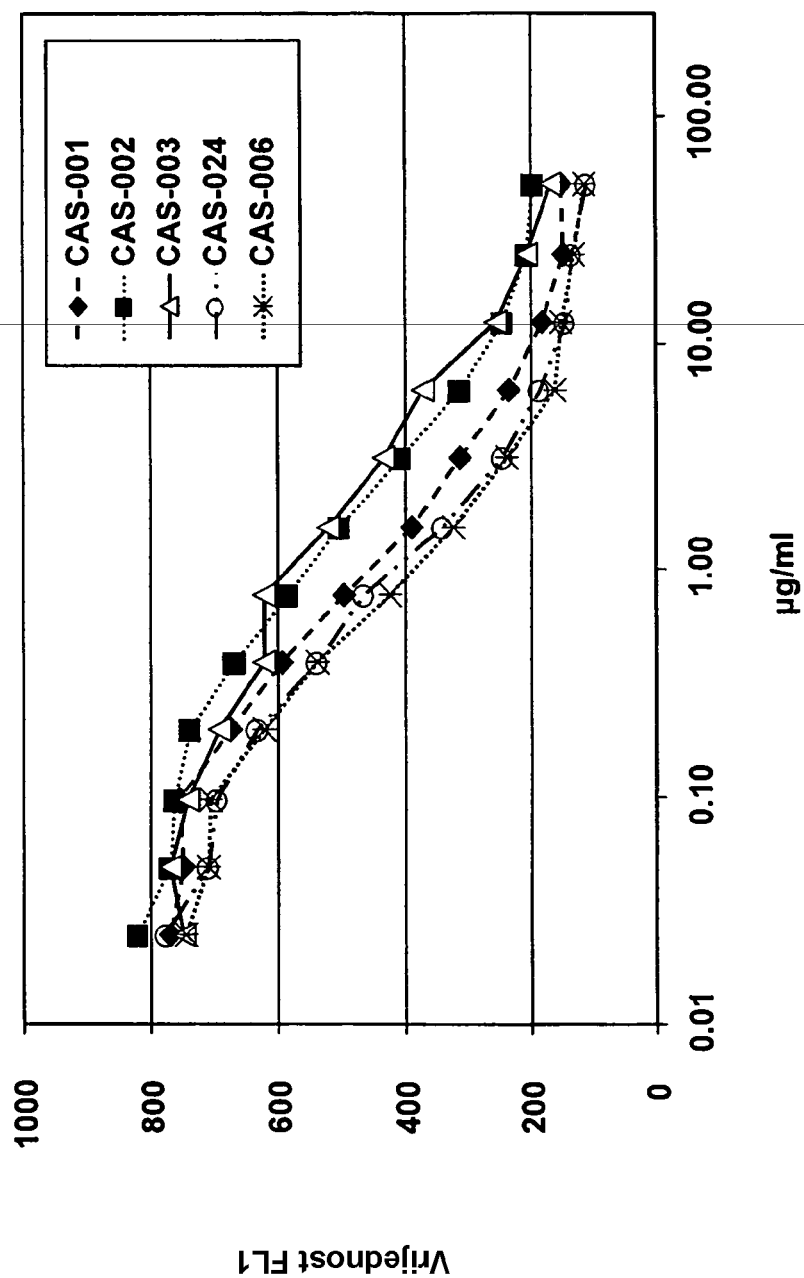


Sl. 2C



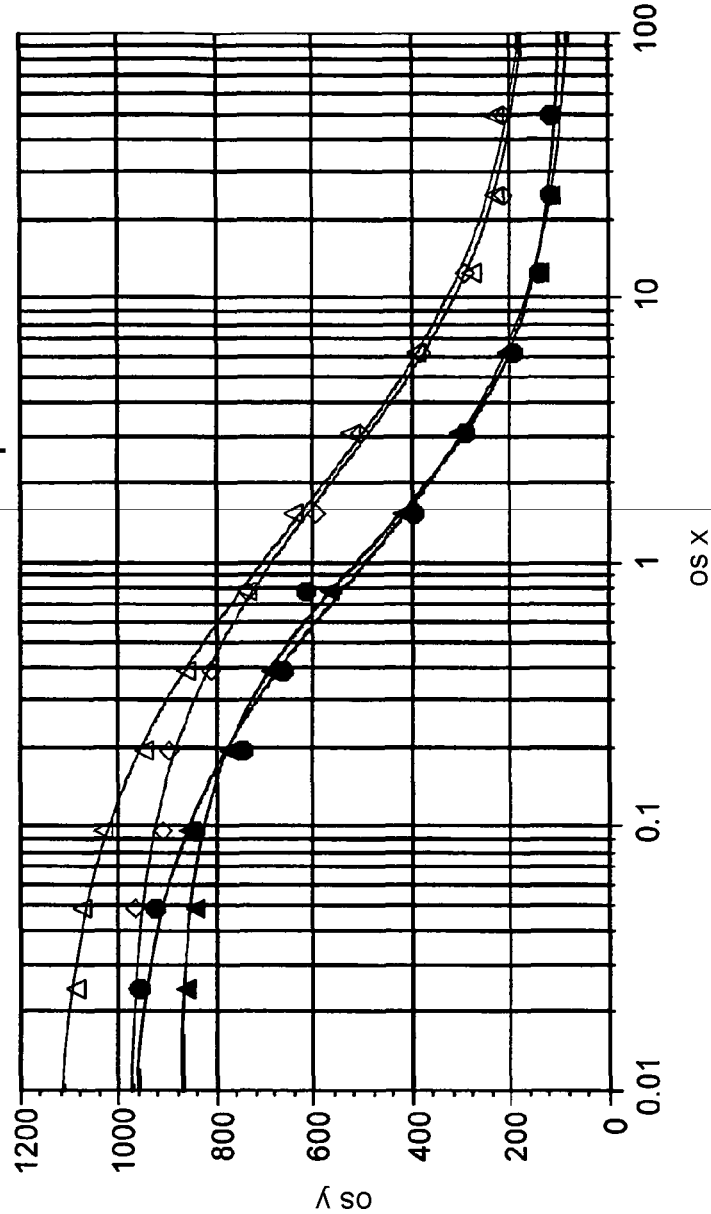
Sl. 2D

Kompeticija s CAS-006, obilježenim FMAT modrilom



Sl. 3

CAS002-CAS003-CAS024 prema SMIP-016



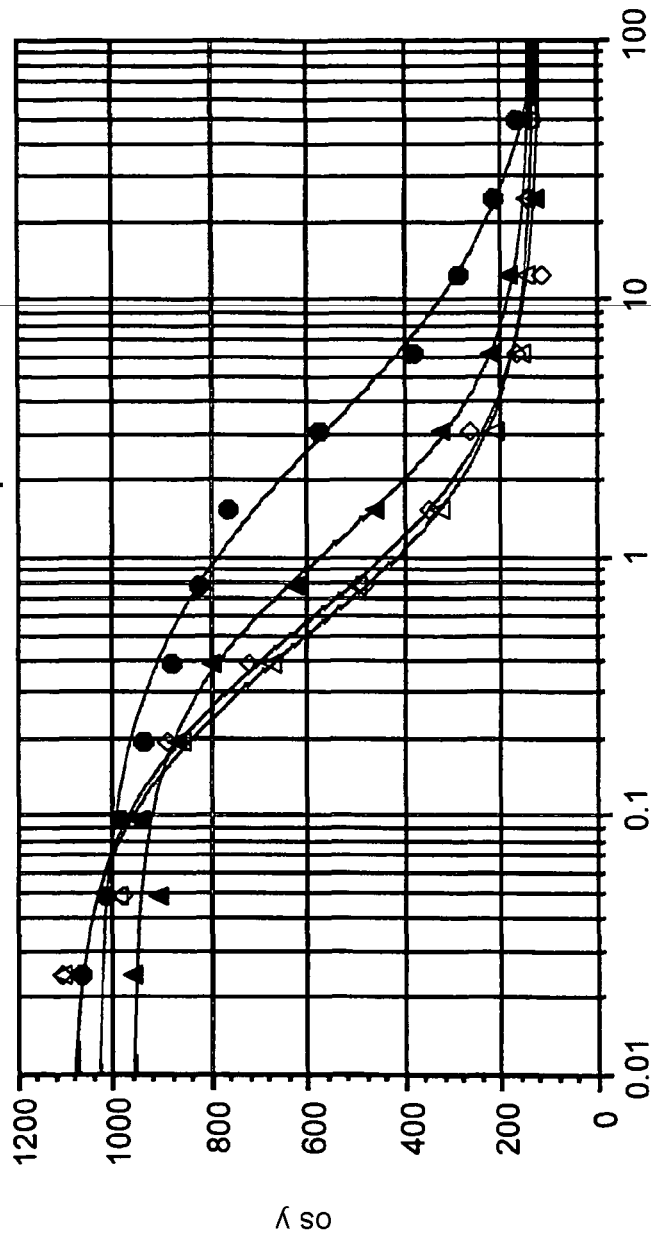
4-P podešavanje: $y = (A - D)/(1 + (x/C)^B) + D$:

Δ Graf br. 4 (CAS002: koncentracija prema srednjoj vrijednosti)	A	B	C	D	R^2
◇ Graf br. 5 (CAS003: koncentracija prema srednjoj vrijednosti)	1.14e+03	0.744	1.44	138	0.998
● Graf br. 6 (CAS024: koncentracija prema srednjoj vrijednosti)	984	0.852	2.02	145	0.998
▲ Graf br. 8 (SMIP016: koncentracija prema srednjoj vrijednosti)	985	0.841	0.868	62.5	0.993
	879	1.07	1.15	91.6	0.998

Mogućnost podešavanja krivulje - vrijednost fiksne težine

Sl. 4A

CAS014-CAS017-CAS003 prema SMIP-016



os x

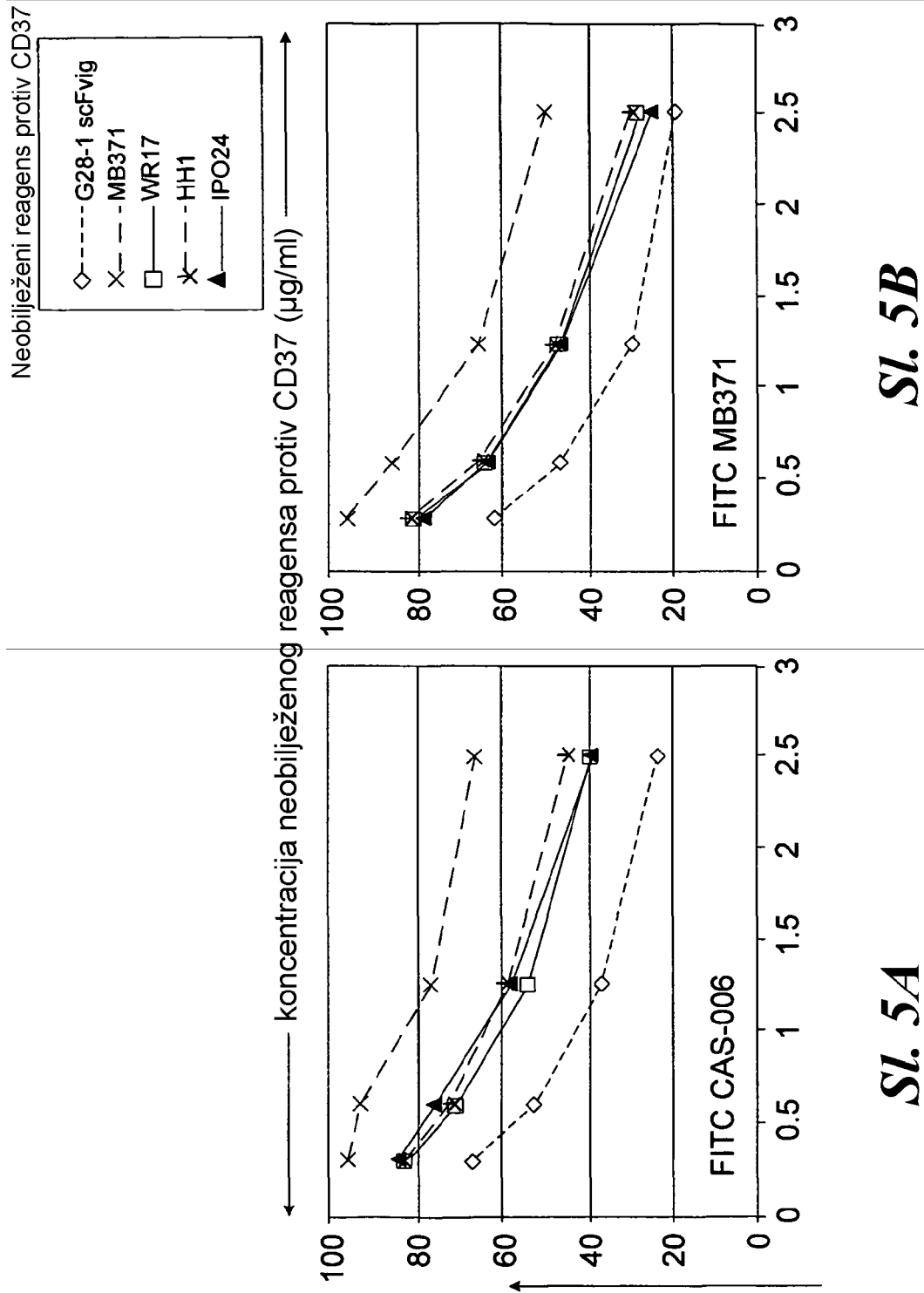
4-P podešavanje: $y = (A - D)/(1 + (x/C)^B) + D$:

- △ Graf br. 4 (CAS014: koncentracija prema srednjoj vrijednosti)
- ◇ Graf br. 5 (CAS017: koncentracija prema srednjoj vrijednosti)
- Graf br. 6 (CAS003: koncentracija prema srednjoj vrijednosti)
- ▲ Graf br. 8 (SMIP016: koncentracija prema srednjoj vrijednosti)

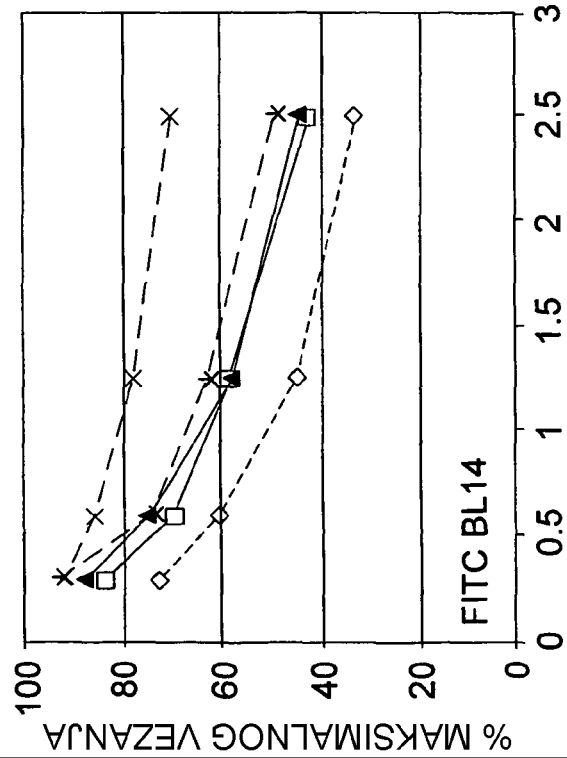
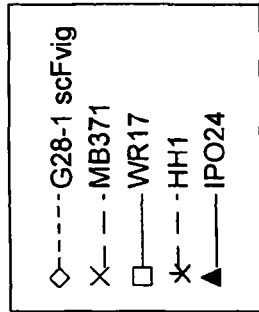
Mogućnost podešavanja krivulje - vrijednost fiksne težine

Sl. 4B

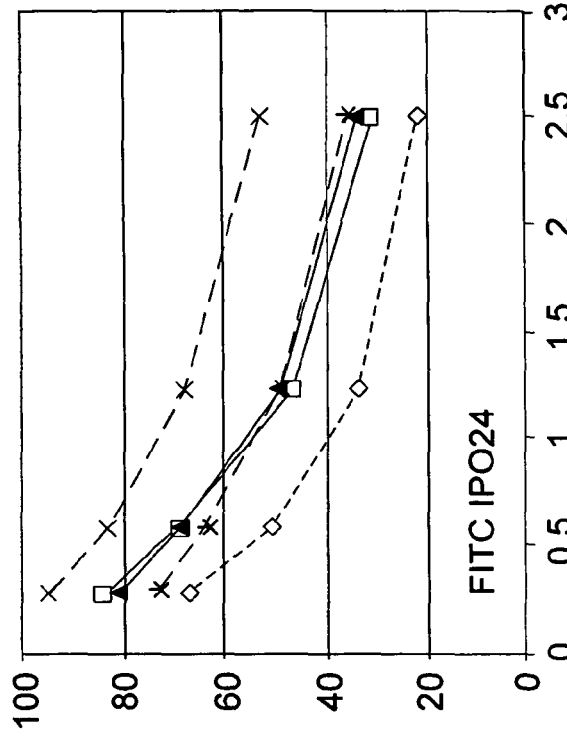
<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>R²</u>
1.09e+03	1.17	0.493	128	0.996
1.09e+03	1.14	0.57	116	0.995
1.03e+03	0.92	3.21	82.7	0.994
958	1.26	1.14	135	0.997



Neobilježeni reagens protiv CD37

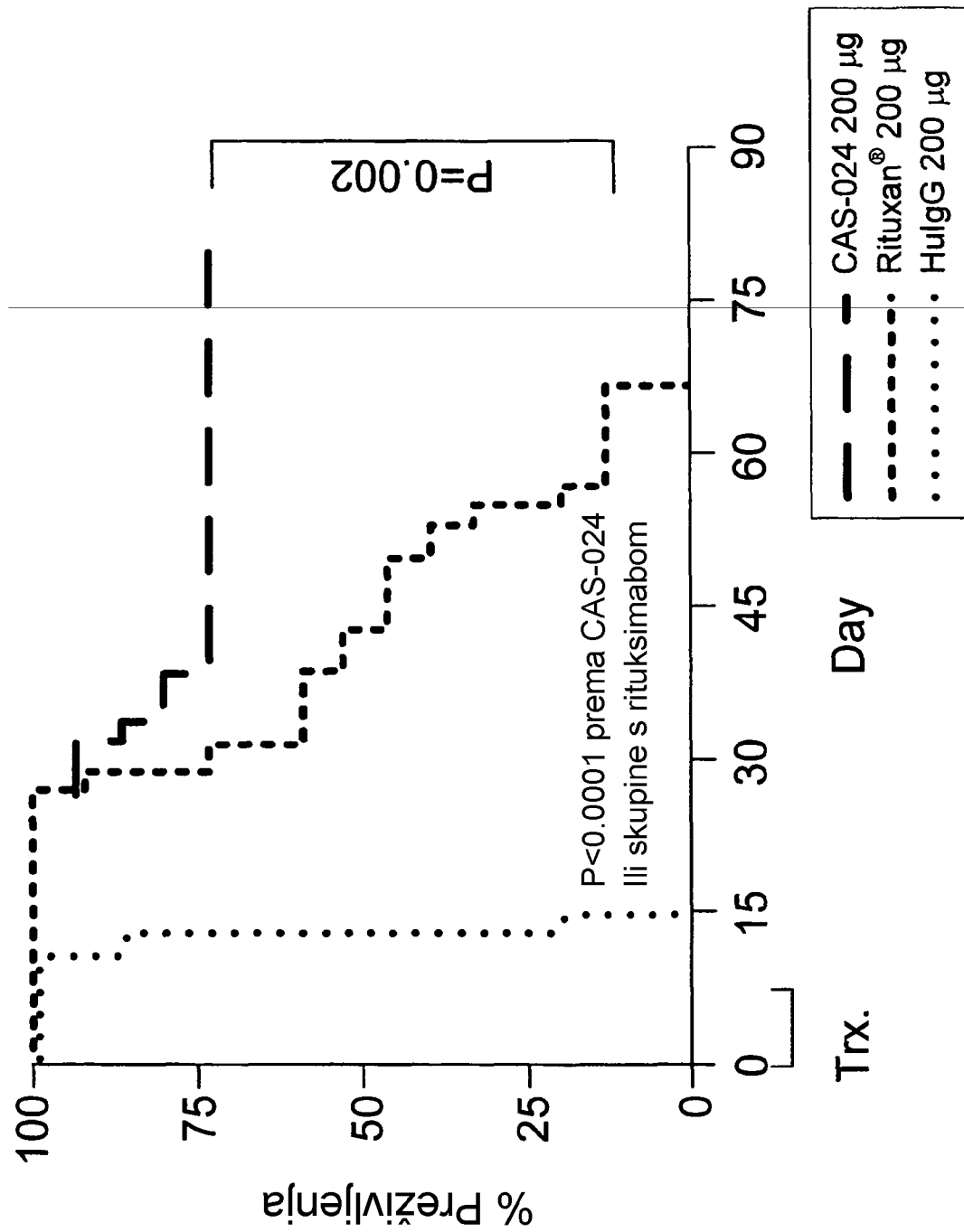


SL. 5C

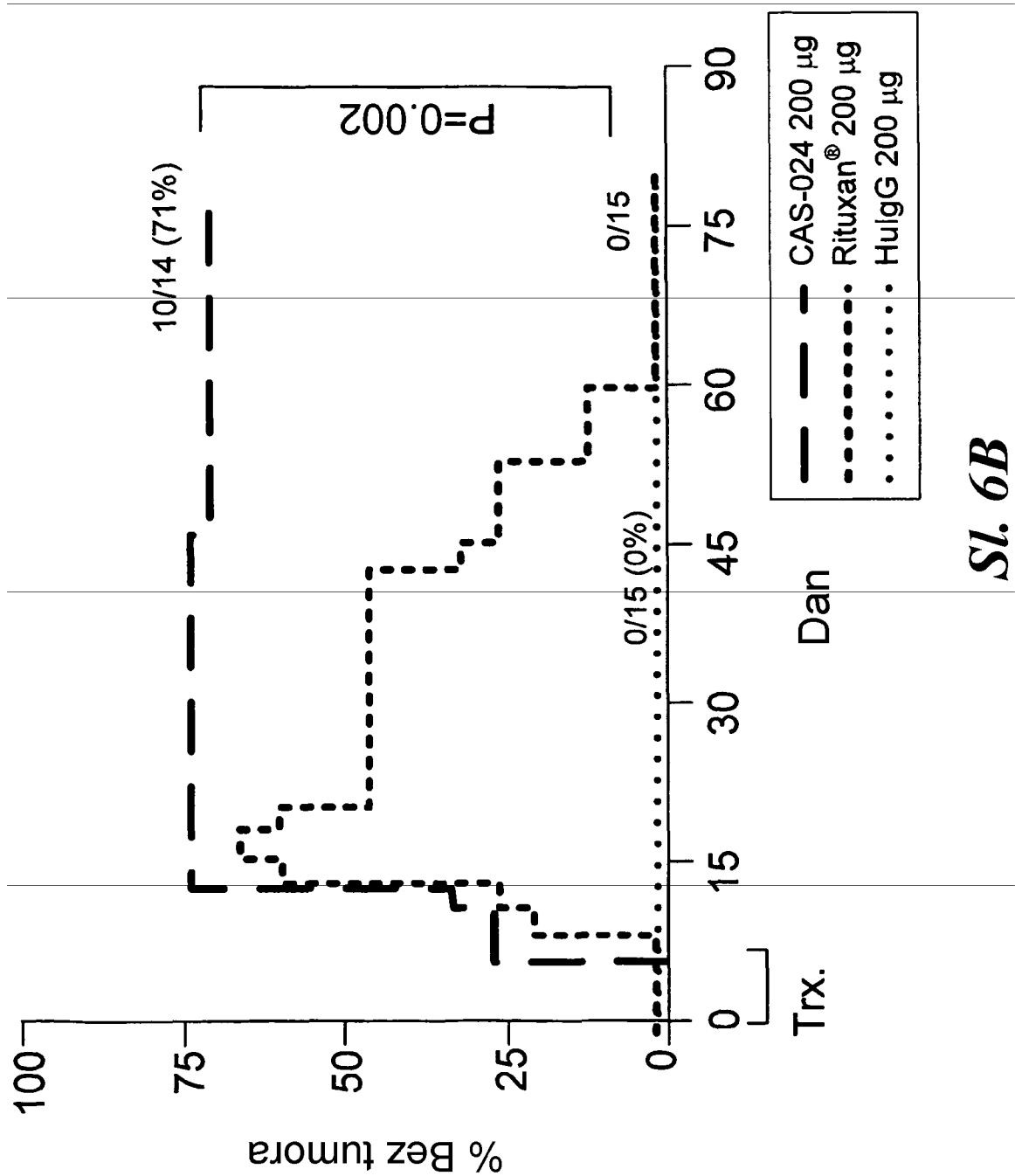


SL. 5D

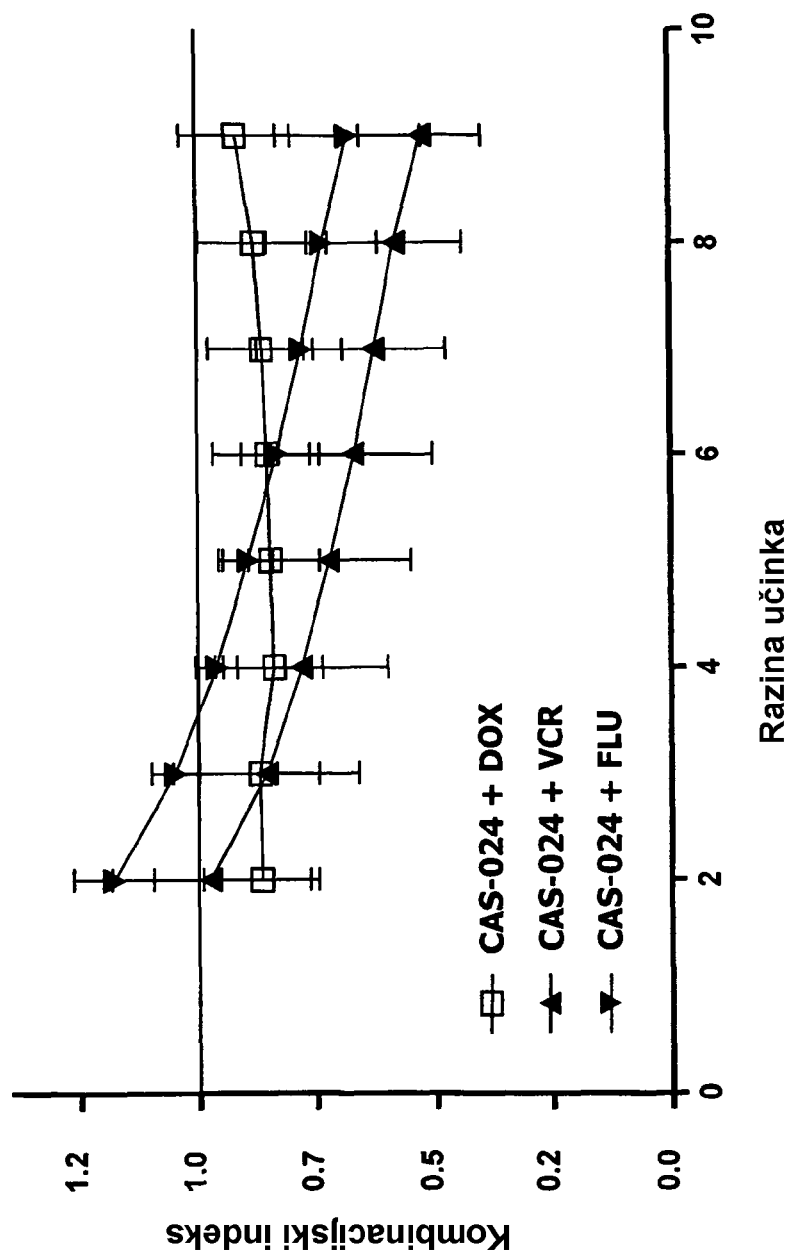




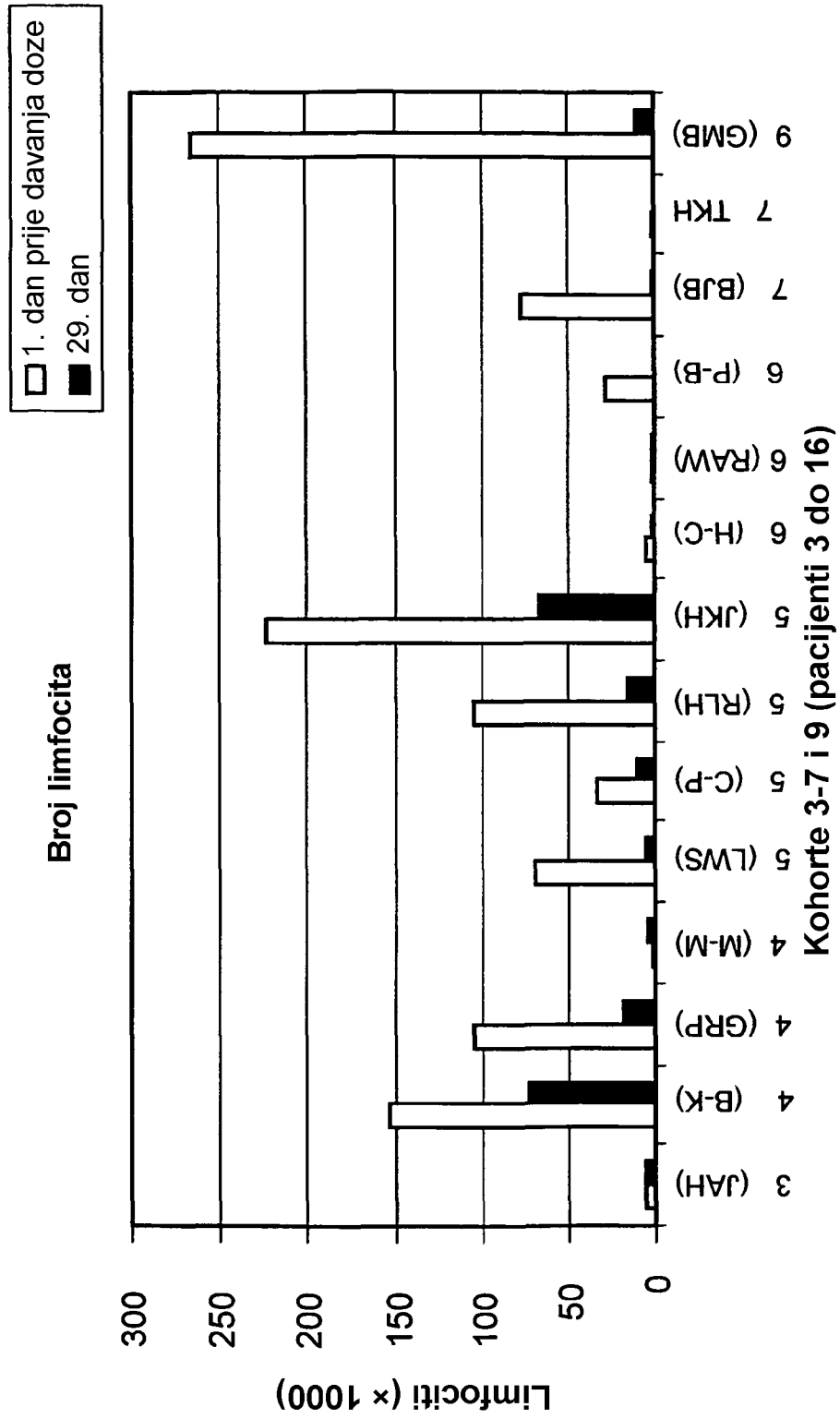
Sl. 6A



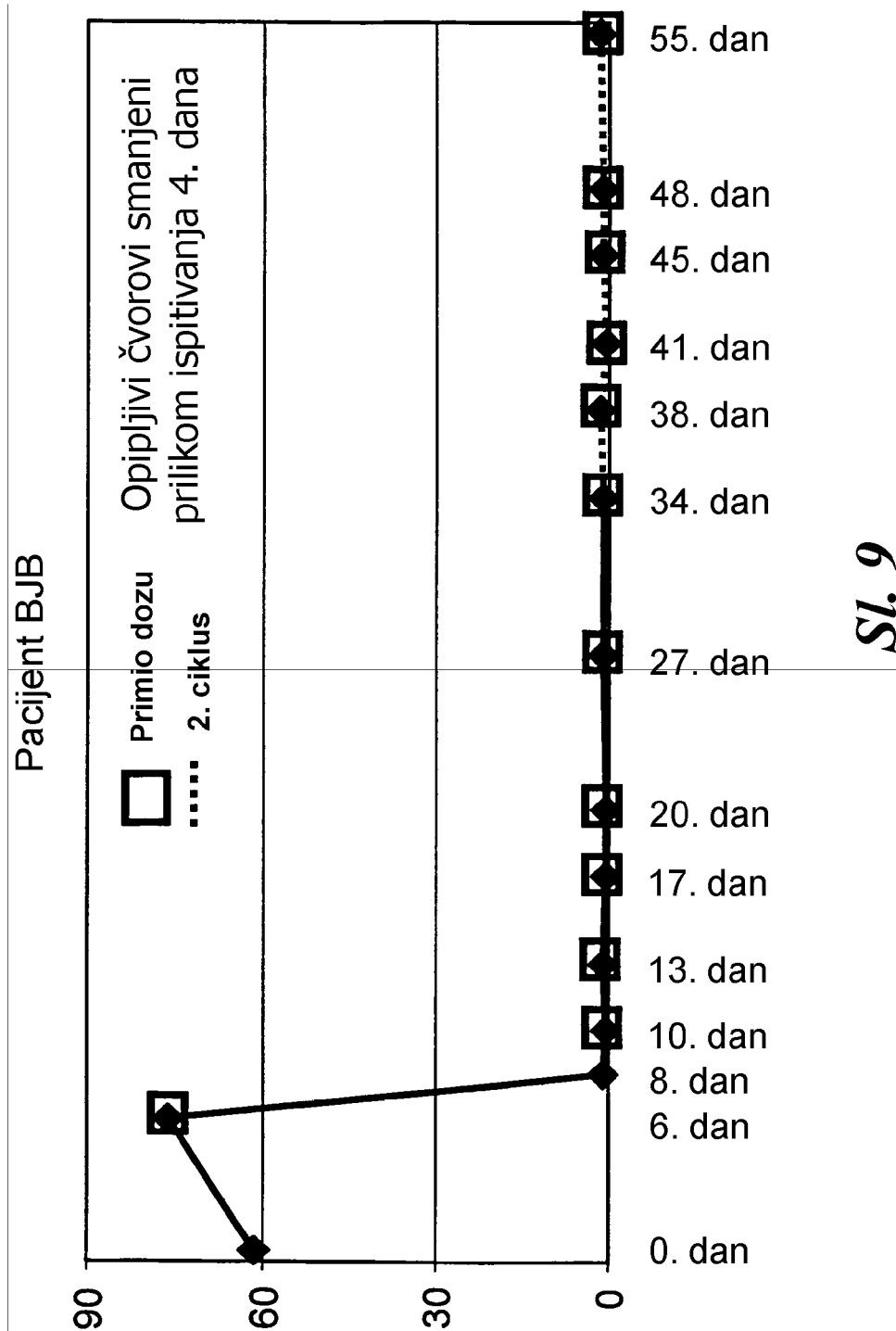
Kombinacija učinaka na Rec-1 MCL

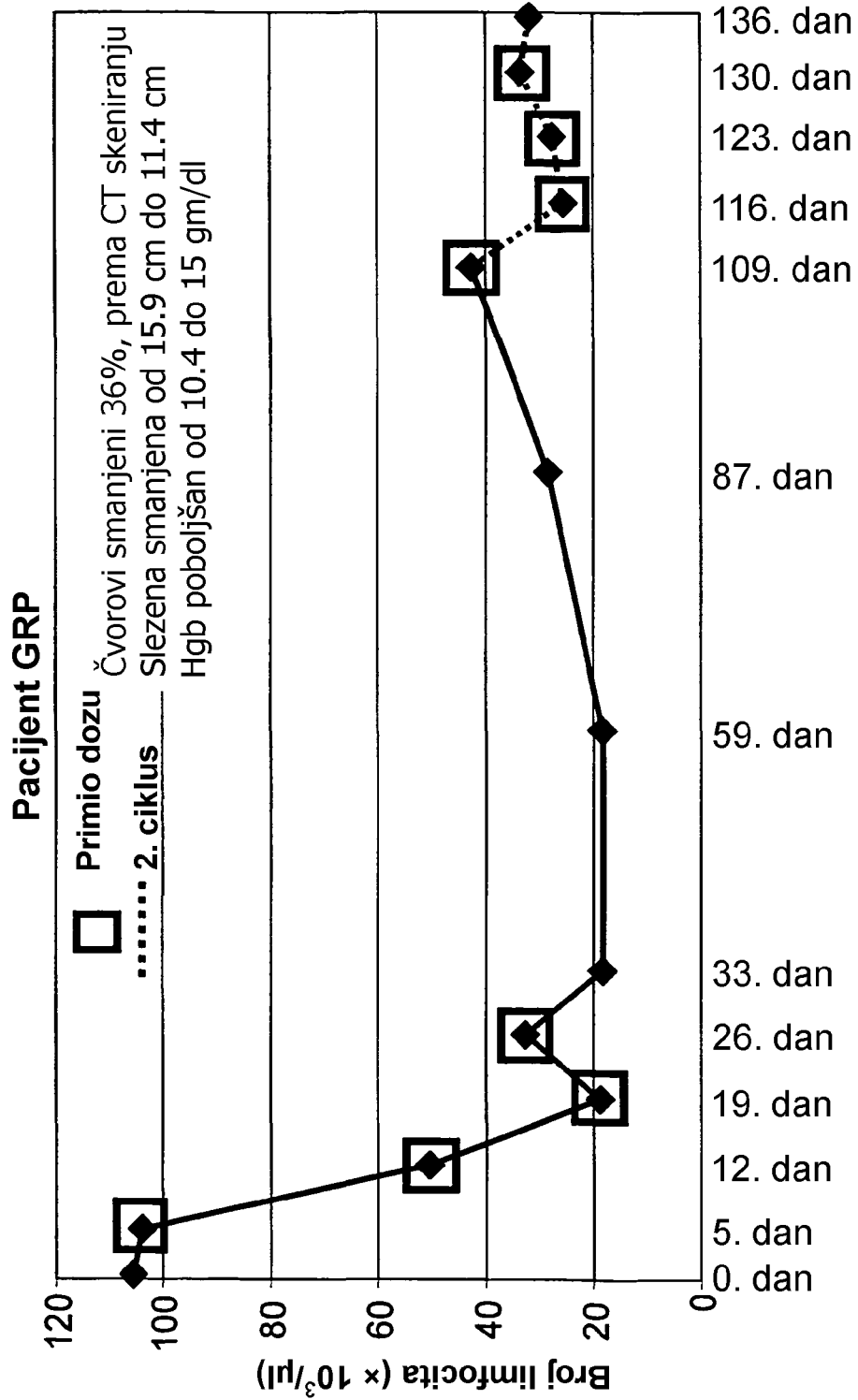


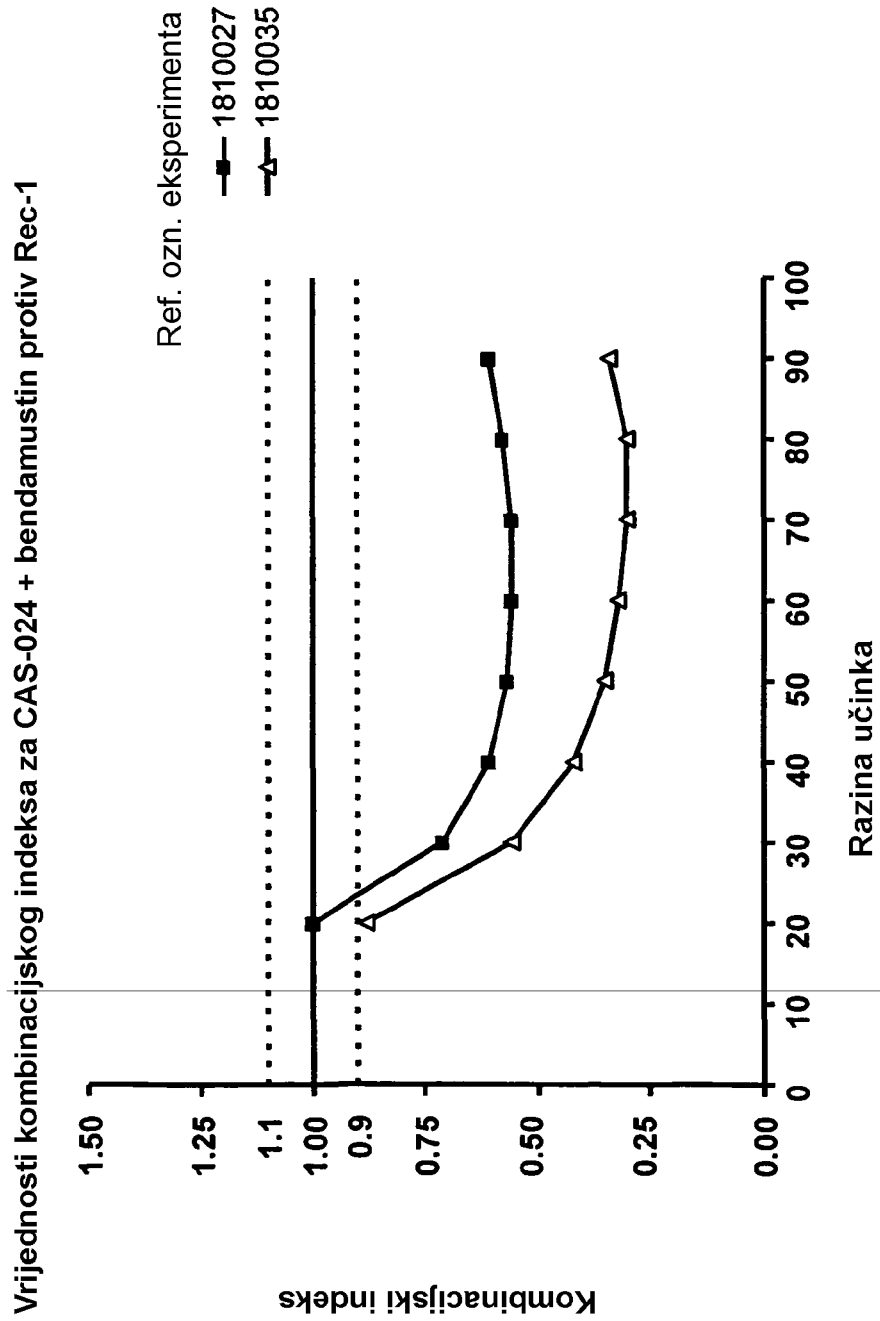
Sl. 7



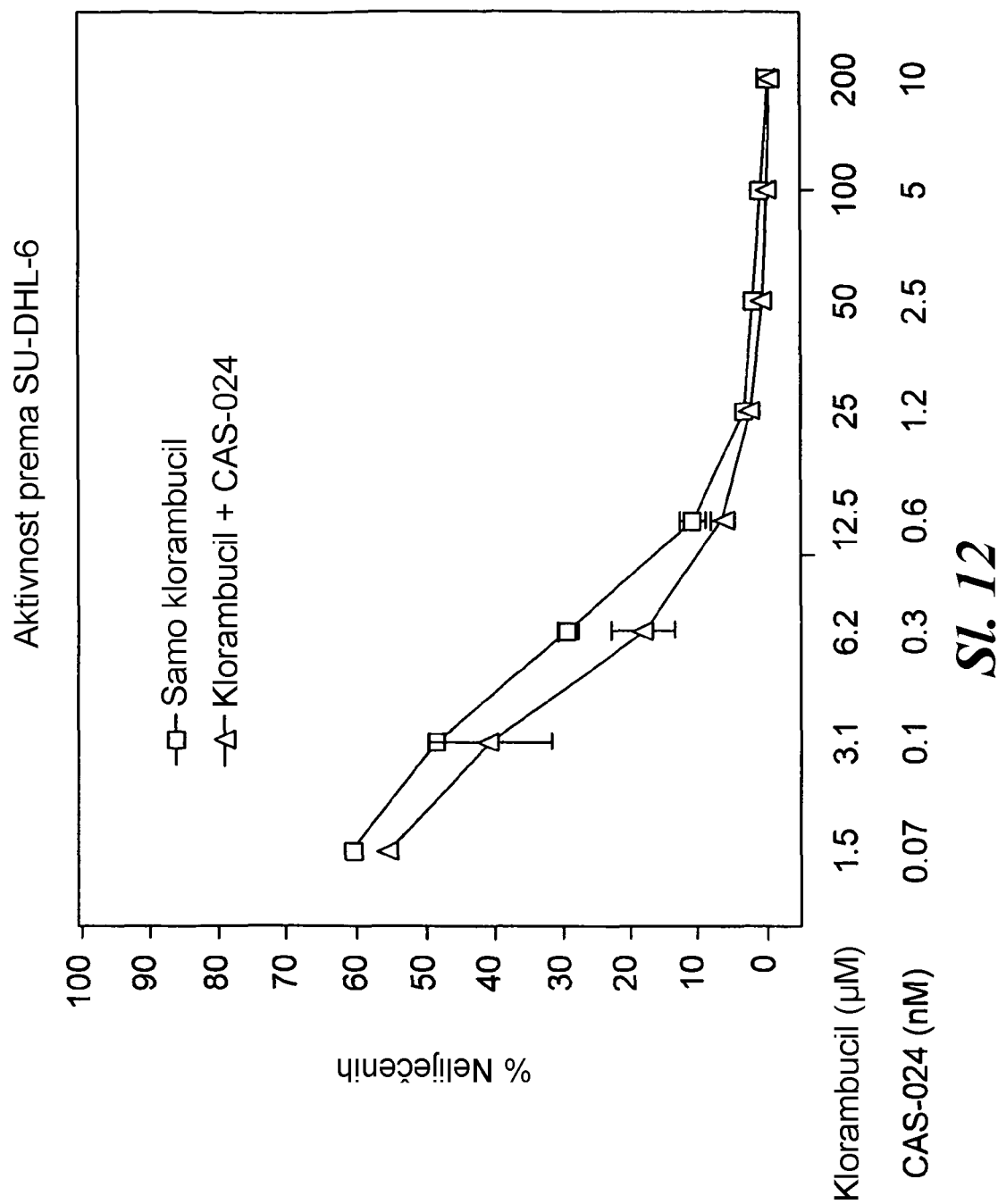
Sl. 8



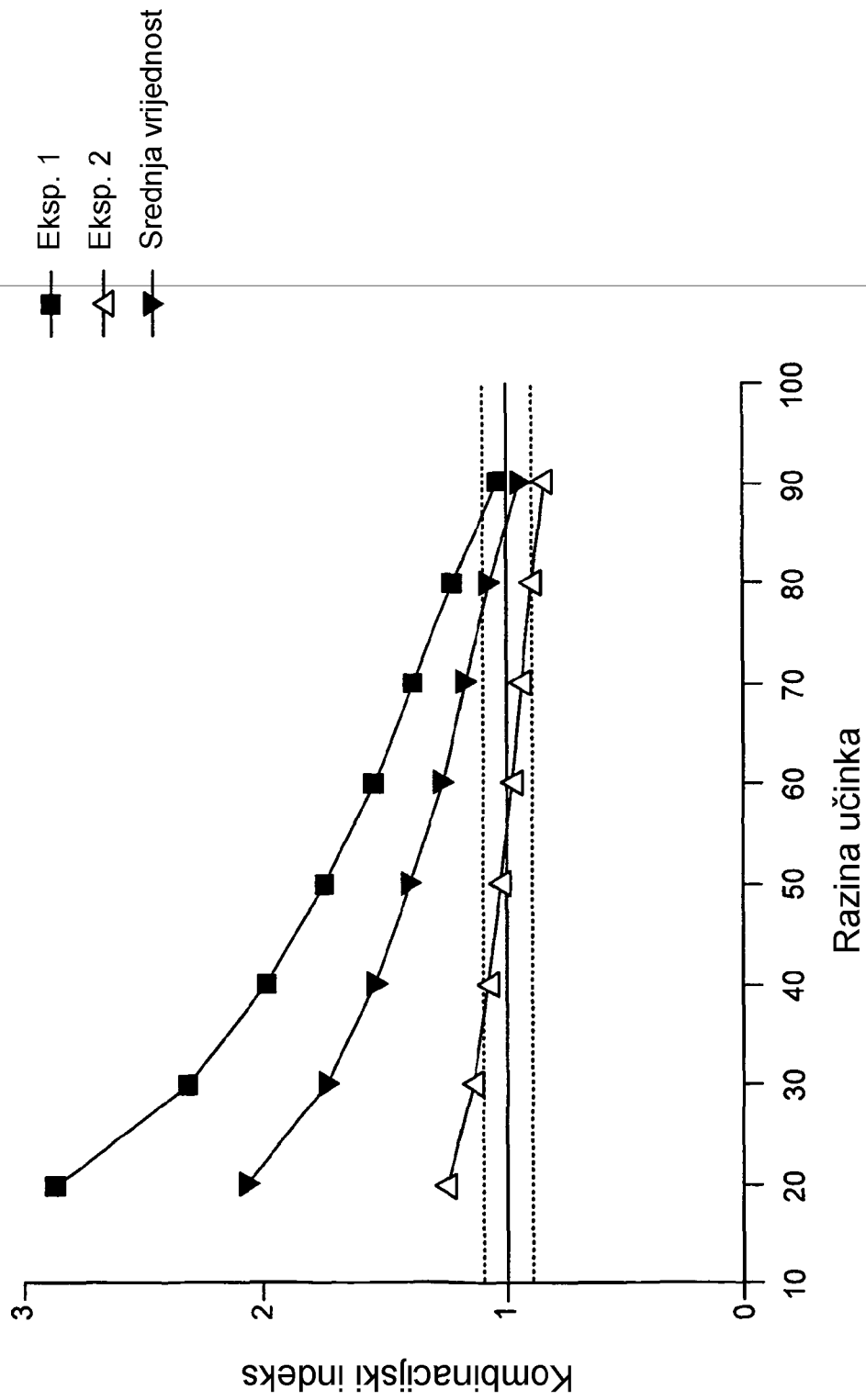
*Sl. 10*



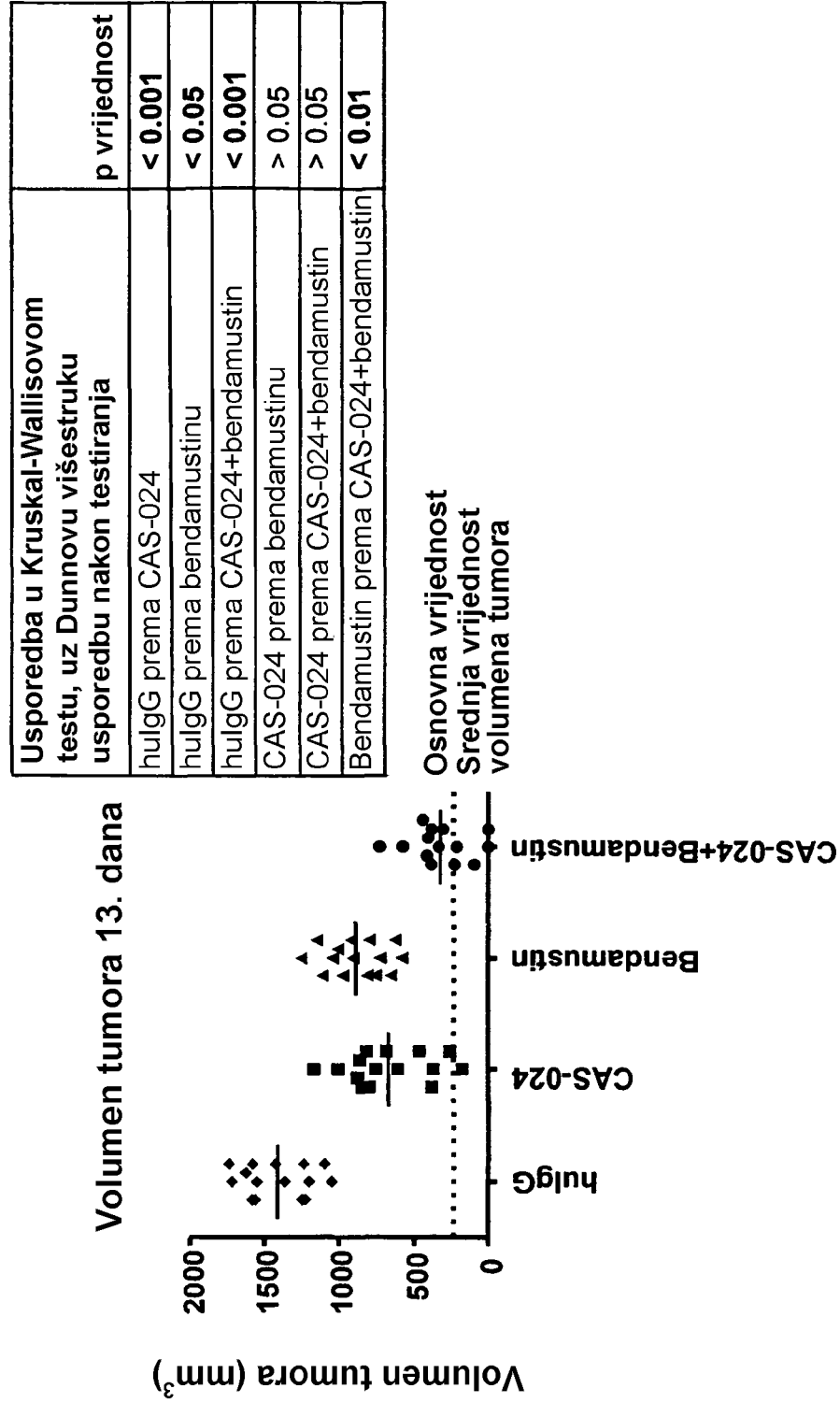
Sl. 11



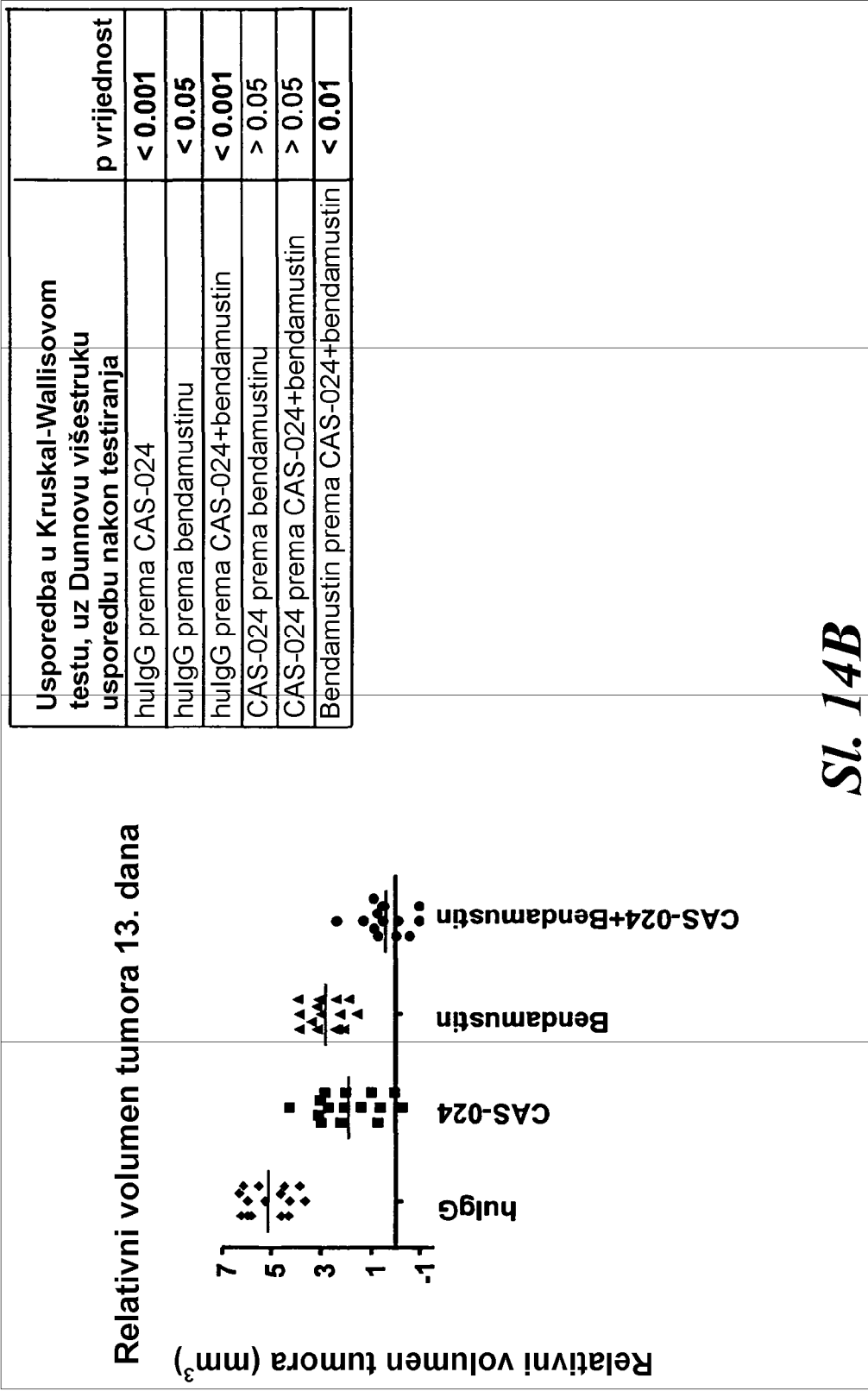
Kombinacijska analiza za CAS-024 i klorambucil prema SU-DHL-6

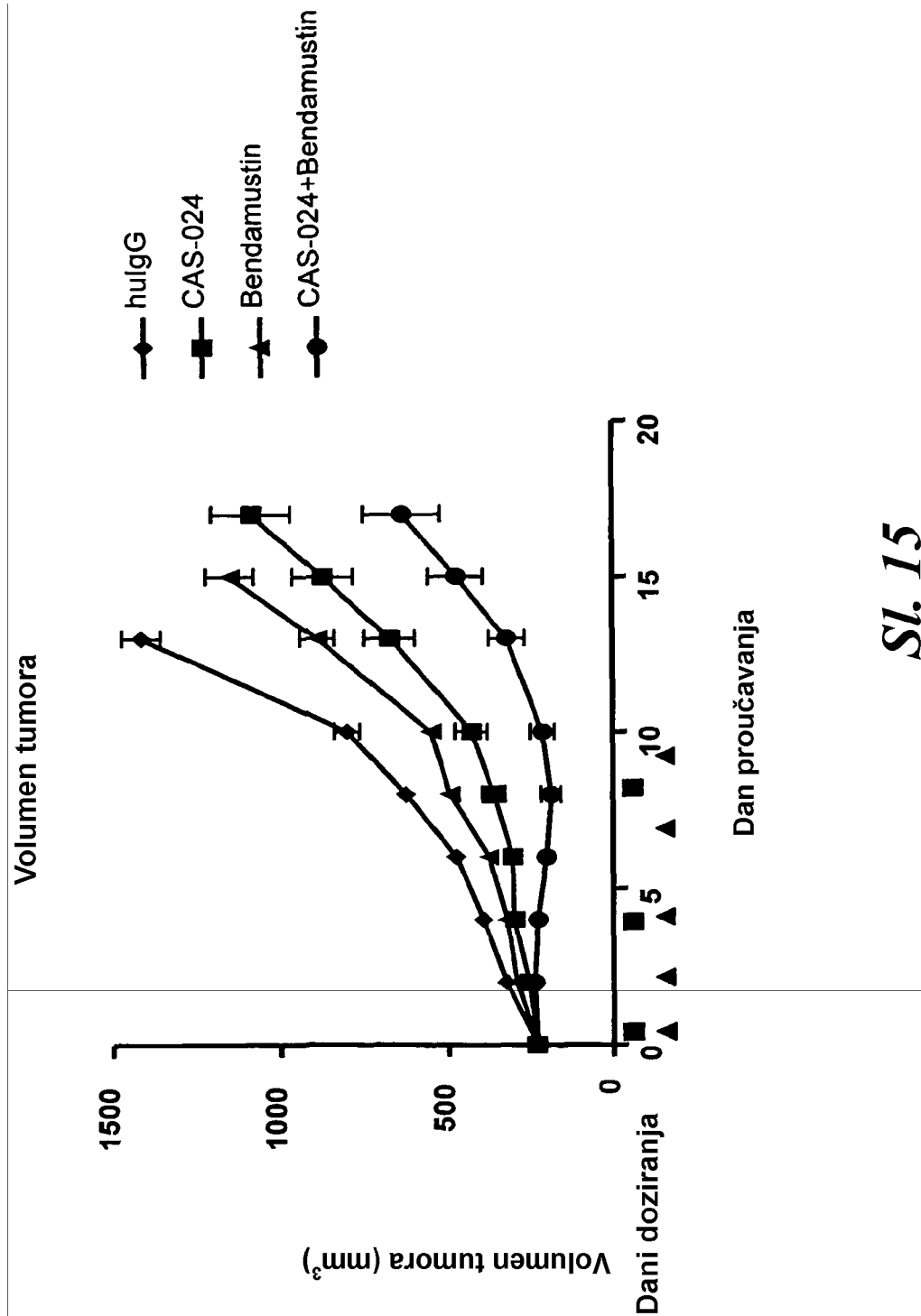


Sl. 13

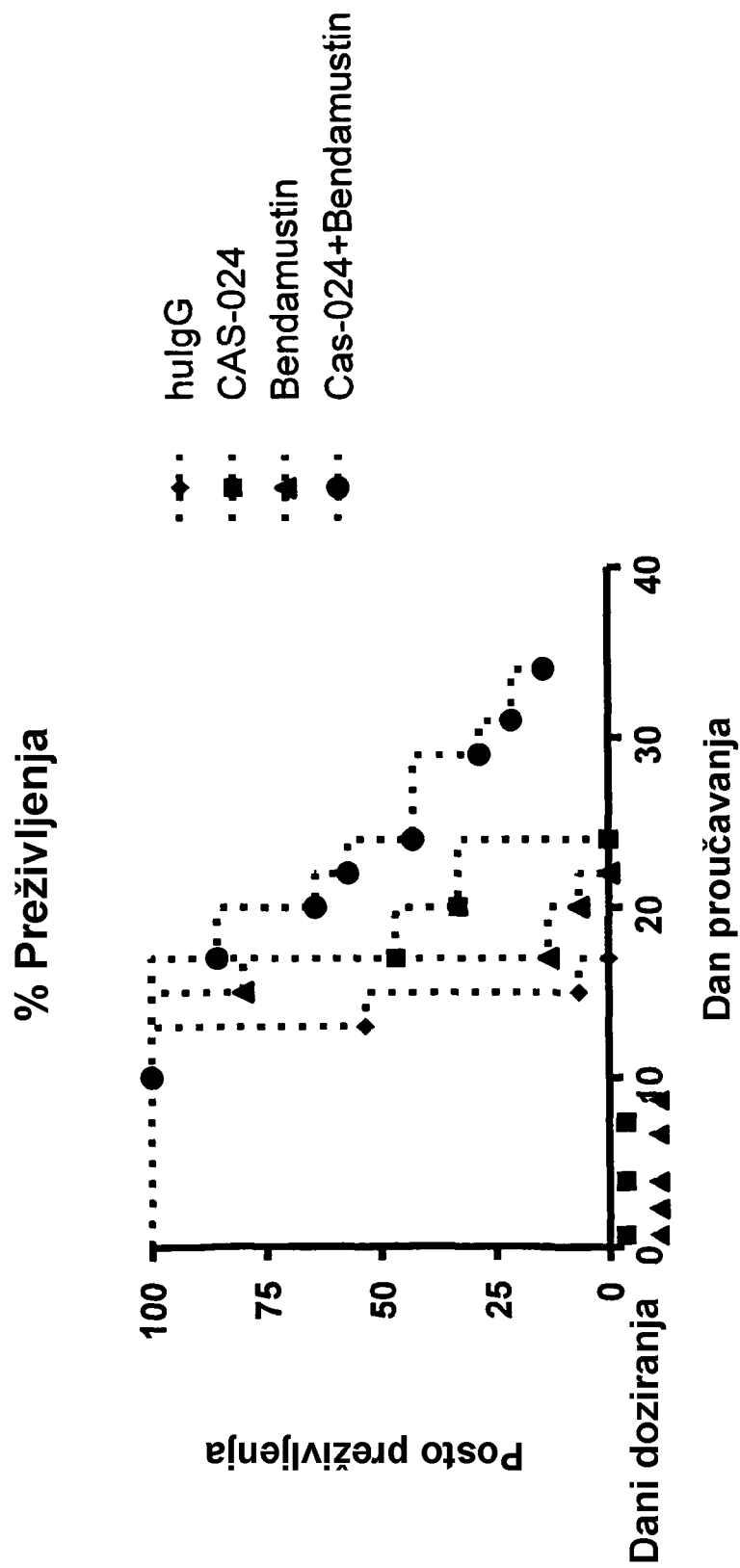


Sl. 14A

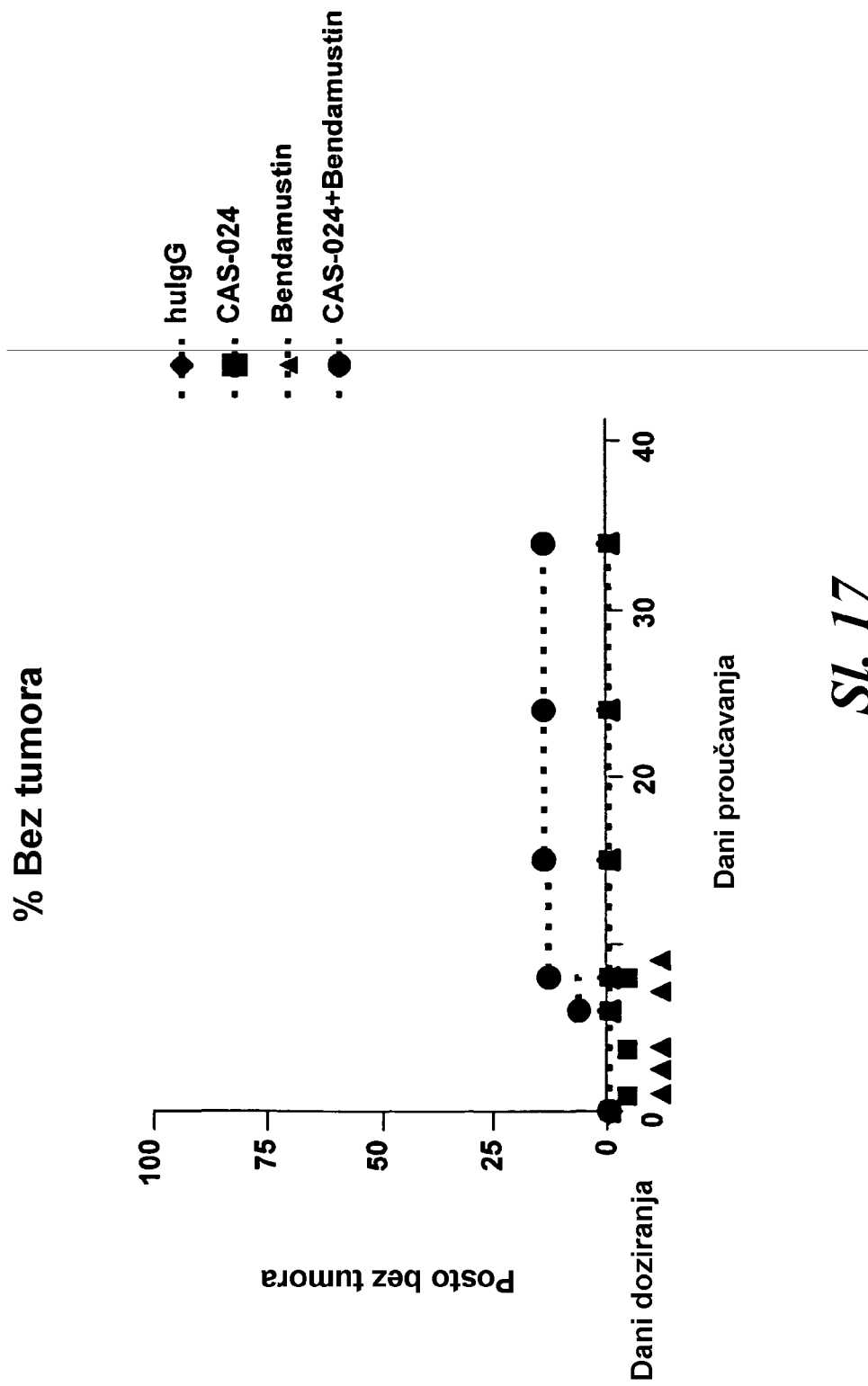




Sl. 15



Sl. 16



Sl. 17