



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20190714 T1

HR P20190714 T1

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

(51) MKP:

C07K 16/10 (2006.01)
C07K 14/11 (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01)
G01N 33/569 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 14.06.2019.

(21) Broj predmeta: P20190714T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 16.04.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB2011002329
Datum podnošenja međunarodne prijave: 18.07.2011.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 11784765.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 18.07.2011.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013011347
Datum međunarodne objave: 24.01.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2734545 A1
Datum objave europske prijave patenta: 28.05.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2734545 B1
Datum objave europskog patenta: 27.03.2019.

(73) Nositelj patenta:

Institute for Research in Biomedicine, Via Vela 6, 6500 Bellinzona, CH
Antonio Lanzavecchia, Via Vela 6, 6500 Bellinzona, CH

(72) Izumitelj:

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

NEUTRALIZIRAJUĆA PROTUTIJELA ANTI-INFLUENCA A VIRUSA I NJIHOVA UPORABA

HR P20190714 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Izolirano protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen, koje neutralizira infekciju podskupa grupe 1 i podskupa grupe 2 virusa influence A i obuhvaća: (i) sekvence CDR1, CDR2 i CDR3 teškog lanca kao što je navedeno u SEQ ID NOs: 1, 41 i 43, redom, ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 1, 41 i 42, redom; i (ii) sekvence CDR1, CDR2 i CDR3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 4, 5 i 6, redom, ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 44, 5 i 6, redom, pri čemu navedeno protutijelo ili njegov ulomak koji veže antigen sadrži varijabilnu regiju teškog lanca koja ima najmanje 90% identičnosti sekvence prema sekvenci aminokiseline kako je navedeno u SEQ ID NOs: 59 ili 55; i varijabilnu regiju lakog lanca koja ima najmanje 90% identičnosti sekvence prema sekvenci aminokiseline kako je navedeno u SEQ ID NOs: 57 ili 61 i pri čemu se navedeno protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen, proizvodi u transfektiranim stanicama u titrima od najmanje 3 puta višim od titra u kojem se proizvodi FI6 varijanta 2.
2. Izolirano protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen, prema zahtjevu 1, naznačeno time što sadrži varijabilnu regiju teškog lanca koja sadrži sekvencu aminokiseline SEQ ID NO: 59 i varijabilnu regiju lakog lanca koja sadrži sekvencu aminokiseline SEQ ID NO: 57; ili varijabilnu regiju teškog lanca koja sadrži sekvencu aminokiseline SEQ ID NO: 59 i varijabilnu regiju lakog lanca koja sadrži sekvencu aminokiseline SEQ ID NO: 61; ili varijabilnu regiju teškog lanca koja sadrži sekvencu aminokiseline SEQ ID NO: 55 i varijabilnu regiju lakog lanca koja sadrži sekvencu aminokiseline SEQ ID NO: 57; ili varijabilnu regiju teškog lanca koja sadrži sekvencu aminokiseline SEQ ID NO: 55 i varijabilnu regiju lakog lanca koja sadrži sekvencu aminokiseline SEQ ID NO: 61, i pri čemu protutijelo neutralizira podskup grupe 1 i podskup grupe 2 virusa influence A.
3. Izolirano protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen, prema zahtjevu 1, koje neutralizira infekciju podskupa grupe 1 i podskupa grupe 2 virusa influence A i specifično se veže za epitop u matičnoj regiji HA trimera influence A, pri čemu teški i laki lanac navedenog protutijela, ili njegovog ulomka koji veže antigen, dolazi u kontakt s aminokiselinama u prvom, proksimalnom monomeru i drugom, distalnom, desnom monomeru navedenog HA trimera, i pri čemu navedeno protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen, sadrži: (i) sekvence CDR1, CDR2 i CDR3 teškog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 1, 41 i 43, redom, ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 1, 41 i 42, redom; i (ii) sekvence CDR1, CDR2, i CDR3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 4, 5 i 6, redom, ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 44, 5 i 6, redom.
4. Izolirano protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen, koje neutralizira infekciju podskupa grupe 1 i podskupa grupe 2 virusa influence A i specifično se veže za epitop u matičnoj regiji hemaglutinin (HA) trimera influence A, pri čemu teški i laki lanac navedenog protutijela, ili njegovog ulomka koji veže antigen, dolazi u kontakt s aminokiselinama u prvom, proksimalnom monomeru i drugom, distalnom, desnom monomeru navedenog HA trimera, i pri čemu se navedeno protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen, proizvodi u transfektiranim stanicama u titrima od najmanje 3 puta višim od titra u kojem se proizvodi FI6 varijanta 2, pri čemu navedeno protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen, sadrži: (i) sekvence CDR1, CDR2 i CDR3 teškog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 1, 41 i 43, redom, ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 1, 41 i 42, redom; i (ii) sekvence CDR1, CDR2, i CDR3 lakog lanca kako je navedeno u SEQ ID NOs: 4, 5 i 6, redom, ili kako je navedeno u SEQ ID NOs: 44, 5 i 6, redom.
5. Protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen, prema zahtjevu 3 ili 4, naznačeno time što je odabrano iz skupine koju čine:
 - a. protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen u kojem teški lanac navedenog protutijela, ili njegov ulomak koji veže antigen, dolazi u kontakt s aminokiselinskim ostatcima u navedenom proksimalnom monomeru, i pri čemu laki lanac navedenog protutijela, ili njegov ulomak koji veže antigen, dolazi u kontakt s aminokiselinskim ostatcima u navedenom proksimalnom monomeru i u navedenom distalnom desnom monomeru navedenog HA trimera; i
 - b. protutijelo ili njegov ulomak koji veže antigen koje se specifično veže za epitop u matičnoj regiji HA trimera influence A, i pri čemu se navedeni prvi ili drugi monomer u navedenom HA trimera ne cijepa ili cijepa;
6. Protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen, prema zahtjevu 3 ili 4, naznačeno time što je odabrano iz skupine koju čine:
 - a. protutijelo ili njegov ulomak koji veže antigen u kojem teški lanac navedenog protutijela, ili njegov ulomak koji veže antigen, dolazi u kontakt s aminokiselinom na položaju 318 u HA1 i aminokiselinskim ostatcima na položajima 18, 19, 20, 21, 38, 41, 42, 45, 49, 53, i 57 u HA2 navedenog prvog ili drugog monomera, i pri čemu se navedeni monomer ne cijepa ili cijepa;
 - b. protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen u kojem laki lanac navedenog protutijela, ili njegov ulomak koji veže antigen, dolazi u kontakt s aminokiselinskim ostatcima na položajima 38, 39, i 43 u HA2 navedenog proksimalnog monomera, i aminokiselinskim ostatcima na položajima 327, 328, i 329 u HA1 i 1, 2, 3, i 4 u HA2 navedenog distalnog desnog monomera, i pri čemu navedeni proksimalni i navedeni distalni desni monomeri se ne cijepaju;
 - c. protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen u kojem laki lanac navedenog protutijela, ili njegov ulomak koji veže antigen, dolazi u kontakt s aminokiselinskim ostatcima na položajima 38, 39, 42, i 46 u HA2 navedenog proksimalnog monomera i aminokiselinskim ostatcima na položajima 321 i 323 u HA1 i 7 i 11 u

HA2 navedenog distalnog desnog monomera, i pri čemu navedeni proksimalni i navedeni distalni desni monomeri se cijepaju;

d. protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen koje se specifično se veže za epitop koji sadrži aminokiselinu na položaju 318 od HA1 i aminokiselinskim ostacima na položajima 18, 19, 20, 21, 38, 39, 41, 42, 43, 45, 48, 49, 53, 56, i 57 od HA2 navedenog proksimalnog monomera, i aminokiselinske ostatke na položajima 327, 328, 329 od HA1 i aminokiselinskim ostacima na položajima 1, 2, 3, i 4 od HA2 polipeptida navedenog distalnog desnog monomera, pri čemu navedeni proksimalni i navedeni distalni desni monomeri se ne cijepaju;

e. protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen koje se specifično se veže za epitop koji sadrži aminokiselinu na položaju 318 od HA1 i aminokiselinske ostatke na položajima 18, 19, 20, 21, 38, 39, 41, 42, 45, 46, 49, 52, 53, i 57 od HA2 navedenog proksimalnog monomera, i aminokiselinske ostatke na položajima 321 i 323 od HA1 i aminokiselinskim ostacima na položajima 7 i 11 od HA2 navedenog distalnog desnog monomera, pri čemu navedeni proksimalni i navedeni distalni desni monomeri se cijepaju; i

f. protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen koje se specifično veže za epitop koji sadrži aminokiselinu na položaju 329 od HA1 i aminokiselinske ostatke na položajima 1, 2, 3, i 4 od HA2, pri čemu su navedeni HA1 i HA2 prisutni u ne cijepanom monomeru navedenog HA trimera.

7. Protutijelo prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, ili njegov ulomak koji veže antigen, naznačeno time što je protutijelo ljudsko protutijelo, monoklonsko protutijelo, pročišćeno protutijelo, jednolančano protutijelo, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv ili scFv.
8. Molekula nukleinske kiseline naznačena time što sadrži polinukleotid koji kodira protutijelo, ili njegov ulomak koji veže antigen, prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva.
9. Molekula nukleinske kiseline prema zahtjevu 8, naznačena time što polinukleotid sadrži sekvencu koja je najmanje 75% identična sekvenci nukleinske kiseline kako je navedeno u bilo kojoj od SEQ ID NOs: 45-54, 56, 58, 60 ili 62 ili pri čemu polinukleotid sadrži sekvencu kako je navedeno u SEQ ID NOs: 60 i 58; ili SEQ ID NOs: 60 i 62; ili SEQ ID NOs: 56 i 58; ili SEQ ID NOs: 56 i 62.
10. Vektor naznačen time što sadrži molekulu nukleinske kiseline iz zahtjeva 8 ili 9.
11. Stanica naznačena time što eksprimira protutijelo prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-7, ili njegov ulomak koji veže antigen; ili sadrži vektor prema zahtjevu 8 ili 9.
12. Farmaceutski pripravak naznačen time što sadrži protutijelo prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-7, ili njegov ulomak koji veže antigen, nukleinsku kiselinu prema zahtjevu 8 ili 9, vektor prema zahtjevu 10, ili stanicu prema zahtjevu 11, te farmaceutski prihvatljivo sredstvo za razrjeđivanje ili nosač.
13. Protutijelo prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-7, ili njegov ulomak koji veže antigen, nukleinsku kiselinu prema zahtjevu 8 ili 9, vektor prema zahtjevu 10, stanicu prema zahtjevu 11, ili farmaceutski pripravak prema zahtjevu 12 za uporabu (i) u liječenju infekcije virusom influence A, (ii) u cjepivu, ili (iii) u dijagnostici infekcije virusom influence A.