



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20171741 T1



HR P20171741 T1

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

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 29.12.2017.

(21) Broj predmeta: P20171741T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 13.11.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2008073611
Datum podnošenja međunarodne prijave: 19.08.2008.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 08798203.9
Datum podnošenja europske prijave patenta: 19.08.2008.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2009026303
Datum međunarodne objave: 26.02.2009.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2188313 A1
Datum objave europske prijave patenta: 26.05.2010.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2188313 B1
Datum objave europskog patenta: 01.11.2017.

(31) Broj prve prijave: 957148 P
84588 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 21.08.2007.
29.07.2008.

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

(73) Nositelj patenta:

**Amgen, Inc, One Amgen Center Drive, Msc 27-4-a, Thousand Oaks, CA
91320-1799, US**

(72) Izumitelji:

**Kenneth Allan Brasel, 3035 NW 57th Street, Seattle, WA 98107, US
Stephen Foster, 4138 Cedargate Drive, Fort Collins, CO 80526, US
Douglas Pat Cerretti, 1607 North 197th Place, Seattle, WA 98133, US
Jilin Sun, 3250 Woodbluff Court, Thousand Oaks, CA 91362, US
James F. Smothers, 50 Hilltop Street, Quincy, MA 02169, US
Christopher Mehlin, 2806 NW 61st Street, Seattle, WA 98107, US**

(74) Zastupnik:

ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

PROTEINI KOJI SE VEŽU NA LJUDSKI ANTIGEN C-FMS

HR P20171741 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Protutijelo, naznačeno time što se bira iz skupine koju čine protutijelo koje sadrži područja za određivanje komplementarnosti (CDR) CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, te CDRL3, gdje navedeni CDR-i imaju aminokiselinske sljedove kao što su iznijeti niže:
 - (a) CDRH1 ima SEQ ID NO:147, CDRH2 ima SEQ ID NO:163, CDRH3 ima SEQ ID NO:186, CDRL1 ima SEQ ID NO:193, CDRL2 ima SEQ ID NO:214, a CDRL3 ima SEQ ID NO:228,
 - (b) CDRH1 ima SEQ ID NO:137, CDRH2 ima SEQ ID NO:150, CDRH3 ima SEQ ID NO:166, CDRL1 ima SEQ ID NO:198, CDRL2 ima SEQ ID NO:216, a CDRL3 ima SEQ ID NO:233,
 - (d) CDRH1 ima SEQ ID NO:147, CDRH2 ima SEQ ID NO:163, CDRH3 ima SEQ ID NO:186, CDRL1 ima SEQ ID NO:195, CDRL2 ima SEQ ID NO:214, a CDRL3 ima SEQ ID NO:228,
 - (e) CDRH1 ima SEQ ID NO:137, CDRH2 ima SEQ ID NO:152, CDRH3 ima SEQ ID NO:170, CDRL1 ima SEQ ID NO:198, CDRL2 ima SEQ ID NO:216, a CDRL3 ima SEQ ID NO:233,
 - (f) CDRH1 ima SEQ ID NO:147, CDRH2 ima SEQ ID NO:163, CDRH3 ima SEQ ID NO:186, CDRL1 ima SEQ ID NO:194, CDRL2 ima SEQ ID NO:214, a CDRL3 ima SEQ ID NO:228,
 - (g) CDRH1 ima SEQ ID NO:141, CDRH2 ima SEQ ID NO:156, CDRH3 ima SEQ ID NO:172, CDRL1 ima SEQ ID NO:209, CDRL2 ima SEQ ID NO:223, a CDRL3 ima SEQ ID NO:245,
 - (i) CDRH1 ima SEQ ID NO:140, CDRH2 ima SEQ ID NO:155, CDRH3 ima SEQ ID NO:169, CDRL1 ima SEQ ID NO:202, CDRL2 ima SEQ ID NO:218, a CDRL3 ima SEQ ID NO:236,
 - (j) CDRH1 ima SEQ ID NO:140, CDRH2 ima SEQ ID NO:155, CDRH3 ima SEQ ID NO:169, CDRL1 ima SEQ ID NO:201, CDRL2 ima SEQ ID NO:218, a CDRL3 ima SEQ ID NO:236,
 - (k) CDRH1 ima SEQ ID NO:143, CDRH2 ima SEQ ID NO:158, CDRH3 ima SEQ ID NO:190, CDRL1 ima SEQ ID NO:199, CDRL2 ima SEQ ID NO:219, a CDRL3 ima SEQ ID NO:237,
 - (l) CDRH1 ima SEQ ID NO:137, CDRH2 ima SEQ ID NO:151, CDRH3 ima SEQ ID NO:167, CDRL1 ima SEQ ID NO:199, CDRL2 ima SEQ ID NO:217, a CDRL3 ima SEQ ID NO:233,
 - (m) CDRH1 ima SEQ ID NO:137, CDRH2 ima SEQ ID NO:150, CDRH3 ima SEQ ID NO:173, CDRL1 ima SEQ ID NO:198, CDRL2 ima SEQ ID NO:216, a CDRL3 ima SEQ ID NO:233,
 - (n) CDRH1 ima SEQ ID NO:142, CDRH2 ima SEQ ID NO:157, CDRH3 ima SEQ ID NO:187, CDRL1 ima SEQ ID NO:206, CDRL2 ima SEQ ID NO:221, a CDRL3 ima SEQ ID NO:242,
 - (o) CDRH1 ima SEQ ID NO:143, CDRH2 ima SEQ ID NO:158, CDRH3 ima SEQ ID NO:177, CDRL1 ima SEQ ID NO:200, CDRL2 ima SEQ ID NO:216, a CDRL3 ima SEQ ID NO:235, ili
 - (p) CDRH1 ima SEQ ID NO:142, CDRH2 ima SEQ ID NO:157, CDRH3 ima SEQ ID NO:176, CDRL1 ima SEQ ID NO:207, CDRL2 ima SEQ ID NO:224, a CDRL3 ima SEQ ID NO:243; i gdje se navedeno protutijelo veže na ljudski c-fms s K_D manjim od 10^{-8} M, što je izmjereno kao što je opisano u ovom predmetu.
2. Protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 1, naznačeno time što protutijelo ima varijabilni teški lanac (VH) i varijabilni laki lanac (VL), gdje VH i VL imaju aminokiselinske sljedove iznijete niže:
 - (a) VH ima SEQ ID NO:77, a VL ima SEQ ID NO:109;
 - (b) VH ima SEQ ID NO:77, a VL ima SEQ ID NO:110;
 - (c) VH ima SEQ ID NO:78, a VL ima SEQ ID NO:133;
 - (e) VH ima SEQ ID NO:80, a VL ima SEQ ID NO:112;
 - (f) VH ima SEQ ID NO:84, a VL ima SEQ ID NO:115;
 - (g) VH ima SEQ ID NO:85, a VL ima SEQ ID NO:116;
 - (h) VH ima SEQ ID NO:86, a VL ima SEQ ID NO:117;
 - (j) VH ima SEQ ID NO:70, a VL ima SEQ ID NO:102;
 - (k) VH ima SEQ ID NO:70, a VL ima SEQ ID NO:103;
 - (l) VH ima SEQ ID NO:73, a VL ima SEQ ID NO:105;
 - (m) VH ima SEQ ID NO:74, a VL ima SEQ ID NO:106;
 - (n) VH ima SEQ ID NO:89, a VL ima SEQ ID NO:121;
 - (o) VH ima SEQ ID NO:93, a VL ima SEQ ID NO:123;
 - (p) VH ima SEQ ID NO:94, a VL ima SEQ ID NO:124;
 - (q) VH ima SEQ ID NO:97, a VL ima SEQ ID NO:127; ili
 - (r) VH ima SEQ ID NO:98, a VL ima SEQ ID NO:128.
3. Protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili patentnim zahtjevom 2, naznačeno time što vezanje između navedenog protutijela i mutantnog ljudskog c-fms-a je manje od 50% od vezanja između navedenog protutijela i ljudskog c-fms-a koji ima aminokiselinski slijed iznijet u SEQ ID NO:1, te gdje navedeni mutantni ljudski c-fms ima aminokiselinski slijed koji se bira između:
 - (a) aminokiselinskog slijeda iznijetog u SEQ ID NO:1, gdje je prisutna najmanje jedna mutacija koju se bira između K102E, R146E, D174R, te A226R,
 - (b) aminokiselinskog slijeda iznijetog u SEQ ID NO:1, gdje je prisutna najmanje jedna mutacija koju se bira između E29R, Q 121R, T152R, te K185E,

- (c) aminokiselinskog slijeda iznizetog u SEQ ID NO:1, gdje je prisutna najmanje jedna mutacija koju se bira između E29R, Q121R, S172R, G274R, te Y276R, ili
- (d) aminokiselinskog slijeda iznizetog u SEQ ID NO:1, gdje je prisutna najmanje jedna mutacija koju se bira između R106E, H151R, T152R, Y154R, S155R, W159R, Q171R, S172R, Q173R, G183R, R184E, K185E, E218R, A220R, S228R, H239R, N240R, K259E, G274R, N275R, Y276R, S277R, te N282R.
4. Protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, naznačeno time se što navedeno protutijelo može vezati na polipeptid koji ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO:326, gdje se navedeno protutijelo ne veže na polipeptid koji sadrži aminokiseline 20-126 iz SEQ ID NO:1 i ne veže se na polipeptid koji sadrži aminokiseline 85-223 iz SEQ ID NO:1.
5. Protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 2, naznačeno time što ima dva istovjetna VH i dva istovjetna VL.
6. Protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 2 ili patentnim zahtjevom 5, naznačeno time što navedeno protutijelo ima puni teški lanac i puni laki lanac, gdje navedeni puni teški lanac i puni laki lanac imaju aminokiselinske slijedove iznizete niže:
- (a) puni teški lanac ima SEQ ID NO:11, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:43;
 - (b) puni teški lanac ima SEQ ID NO:11, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:44;
 - (c) puni teški lanac ima SEQ ID NO:12, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:67;
 - (e) puni teški lanac ima SEQ ID NO:14, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:46;
 - (f) puni teški lanac ima SEQ ID NO:18, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:49;
 - (g) puni teški lanac ima SEQ ID NO:19, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:50;
 - (h) puni teški lanac ima SEQ ID NO:20, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:51;
 - (j) puni teški lanac ima SEQ ID NO:4, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:36;
 - (k) puni teški lanac ima SEQ ID NO:4, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:37;
 - (l) puni teški lanac ima SEQ ID NO:7, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:39;
 - (m) puni teški lanac ima SEQ ID NO:8, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:40;
 - (n) puni teški lanac ima SEQ ID NO:23, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:55;
 - (o) puni teški lanac ima SEQ ID NO:27, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:57;
 - (p) puni teški lanac ima SEQ ID NO:28, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:58;
 - (q) puni teški lanac ima SEQ ID NO:31, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:61; ili
 - (r) puni teški lanac ima SEQ ID NO:32, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:62.
7. Protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1, 2, 5, ili 6, naznačeno time što:
- (a) CDRH1 ima SEQ ID NO:147, CDRH2 ima SEQ ID NO:163, CDRH3 ima SEQ ID NO:186, CDRL1 ima SEQ ID NO:193, CDRL2 ima SEQ ID NO:214, a CDRL3 ima SEQ ID NO:228;
 - (b) CDRH1 ima SEQ ID NO:140, CDRH2 ima SEQ ID NO:155, CDRH3 ima SEQ ID NO:169, CDRL1 ima SEQ ID NO:202, CDRL2 ima SEQ ID NO:218, a CDRL3 ima SEQ ID NO:236;
 - (c) CDRH1 ima SEQ ID NO:140, CDRH2 ima SEQ ID NO:155, CDRH3 ima SEQ ID NO:169, CDRL1 ima SEQ ID NO:201, CDRL2 ima SEQ ID NO:218, a CDRL3 ima SEQ ID NO:236; ili
 - (d) CDRH1 ima SEQ ID NO:142, CDRH2 ima SEQ ID NO:157, CDRH3 ima SEQ ID NO:187, CDRL1 ima SEQ ID NO:206, CDRL2 ima SEQ ID NO:221, a CDRL3 ima SEQ ID NO:242.
8. Protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1, 2, 5, 6 ili 7, naznačeno time što se protutijelo bira iz skupine koju čine protutijelo gdje:
- (a) VH ima SEQ ID NO:77, a VL ima SEQ ID NO:109,
 - (b) VH ima SEQ ID NO:77, a VL ima SEQ ID NO:110,
 - (c) VH ima SEQ ID NO:70, a VL ima SEQ ID NO:102,
 - (d) VH ima SEQ ID NO:70, a VL ima SEQ ID NO:103,
 - (e) VH ima SEQ ID NO:93, a VL ima SEQ ID NO:123, ili
 - (f) VH ima SEQ ID NO:94, a VL ima SEQ ID NO:124.
9. Protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1, 2, 5, 6, 7 ili 8, naznačeno time što se protutijelo bira iz skupine koju čine protutijelo gdje:
- (a) puni teški lanac ima SEQ ID NO:11, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:43,
 - (b) puni teški lanac ima SEQ ID NO:11, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:44,
 - (c) puni teški lanac ima SEQ ID NO:4, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:36,
 - (d) puni teški lanac ima SEQ ID NO:4, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:37,
 - (e) puni teški lanac ima SEQ ID NO:27, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:57, ili
 - (f) puni teški lanac ima SEQ ID NO:28, a puni laki lanac ima SEQ ID NO:58.
10. Protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 9, naznačeno time što:
- (a) je monoklonsko protutijelo, rekombinantno protutijelo, ljudsko protutijelo, kimerno protutijelo, bispecifično protutijelo, multispecifično protutijelo, ili njegov fragment;
 - (b) je podtipa IgG1, IgG2, IgG3 ili IgG4;
 - (c) je ljudsko protutijelo podtipa IgG1, IgG2, IgG3 ili IgG4;
 - (d) je Fab fragment, Fab' fragment, F(ab')₂ fragment, Fv fragment, diatijelo, domensko protutijelo, ili jednolančana molekula protutijela; ili
 - (e) je imunološki funkcionalni fragment imunoglobulina i dobiven iz ljudskog izvora.

11. Nukleinska kiselina, naznačena time što kodira protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, gdje navedena nukleinska kiselina može biti operabilno povezana s kontrolnim slijedom.
12. Vektor, naznačen time što sadrži nukleinsku kiselinu u skladu s patentnim zahtjevom 11.
13. Stanica domaćin, naznačena time što sadrži vektor u skladu s patentnim zahtjevom 12 i/ili nukleinsku kiselinu u skladu s patentnim zahtjevom 11.
14. Farmaceutski pripravak, naznačen time što sadrži najmanje jedno protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, kao i farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar.
15. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 14, naznačen time što dodatno sadrži:
 - (a) dodatno aktivno sredstvo; ili
 - (b) dodatno aktivno sredstvo koje se bira iz skupine koju čine radioizotop, radionuklid, toksin, terapijska i kemoterapijska skupina.
16. Protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, naznačeno time što je namijenjeno upotrebi u terapiji.
17. Protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, naznačeno time što je namijenjeno upotrebi u liječenju ili sprječavanju stanja povezanog s c-fms-om kod pacijenta, gdje se stanje bira između raka, bolesti kostiju, te upalne bolesti.
18. Protutijelo namijenjeno upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 17, naznačeno time što se upalnu bolest bira iz skupine koju čine upalni artritis, ateroskleroza, multipla skleroza, upalna crijevna bolest, Crohnova bolest, ulcerozni colitis, reumatoidni spondilitis, ankilozantni spondilitis, artritis, psorijatični artritis, reumatoidni artritis, osteoartritis, egzem, kontaktni dermatitis, psorijaza, sindrom toksičnog šoka, sepsa, septični šok, endotoksični šok, astma, kronična plućna upalna bolest, silikoza, plućna sarkoidoza, restenoza, reperfuzijska ozljeda srca i bubrega, tromboza, glomerularonefritis, dijabetes, reakcija presatka prema domaćinu, odbacivanje alogeničnog presatka, multipla skleroza, mišićna degeneracija, mišićna distrofija, Alzheimerova bolest, infarkt, te kaheksija.
19. Protutijelo namijenjeno upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 17, naznačeno time što se rak bira iz skupine koju čine rak dojke, rak prostate, kolorektalni rak, adenokarcinom endometrija, leukemija, limfom, melanom, rak pločastih stanica jednjaka, rak želuca, astrocitni rak, rak endometrija, rak vrata maternice, rak mokraćnog mjehura, rak bubrega, rak pluća i rak jajnika.
20. Protutijelo namijenjeno upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 17, naznačeno time što se bolest kostiju bira iz skupine koju čine:
 - (a) medicinski poremećaji koji uključuju prekomjerni gubitak kostiju;
 - (b) medicinski poremećaji koji zahtijevaju formiranje nove kosti;
 - (c) osteopenični poremećaji koji uključuju prekomjernu aktivnost osteoklasta;
 - (d) sistemni gubitak kostiju povezan s artritisom; i
 - (e) bolest kostiju povezana s bubrežnom insuficijencijom.
21. Protutijelo namijenjeno upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 20, naznačeno time što:
 - (a) protutijelo je namijenjeno upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 20(a), te gdje se medicinski poremećaj bira između raka dojke, raka prostate, multiplog mijeloma i osteosarkoma; ili
 - (b) protutijelo je namijenjeno upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 20(c), gdje se osteopenični poremećaj bira iz skupine koju čine osteopenija, osteoporoza, periodontitis, Pagetova bolest, gubitak kostiju zbog imobilizacije, litičke metastaze u kostima, te artritis.
22. Protutijelo namijenjeno upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 20(d) ili patentnim zahtjevom 21(b), naznačen time što se artritis bira iz skupine koju čine osteoartritis, reumatoidni artritis, psorijatični artritis, te upalni artritis.
23. Protutijelo namijenjeno upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 17, naznačeno time što je stanje bolest kostiju, te gdje je bolest kostiju poremećaj kostiju; gdje se protutijelo primjenjuje u kombinaciji s:
 - (a) dodatnim terapijskim sredstvom; ili
 - (b) dodatnim terapijskim sredstvom koje se bira između sredstva za terapiju raka, sredstva koje inhibira aktivnost osteoklasta, te sredstva koje pojačava aktivnost osteoblasta.
24. Protutijelo namijenjeno upotrebi u skladu s patentnim zahtjevom 23, naznačeno time što je pacijent pacijent s rakom koji prolazi radioterapiju ili kemoterapiju.
25. Protutijelo namijenjeno upotrebi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 17 i 19-23, naznačeno time što je stanje rak ili bolest kostiju; gdje se protutijelo primjenjuje u kombinaciji sa sredstvom za terapiju raka.
26. Protutijelo namijenjeno upotrebi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 17, 20 i 21, naznačeno time što je stanje bolest kostiju, koja ima za posljedicu gubitak koštane mase, te gdje se protutijelo primjenjuje u kombinaciji s dodatno terapijsko sredstvo, koje se bira između sredstva koje potiče rast kostiju (anaboličkog) i sredstva protiv resorpcije kostiju.
27. Protutijelo namijenjeno upotrebi u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 17, 18 i 22, naznačeno time što je stanje upalna bolest; te gdje se protutijelo primjenjuje u kombinaciji s protuupalnim sredstvom.
28. Farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 14 ili patentnim zahtjevom 15, naznačen time što je namijenjen upotrebi u liječenju pacijenta, gdje se farmaceutski prihvatljivu pomoćna tvar bira između farmaceutski prihvatljivog razrjeđivača, nosača, solubilizatora, emulgatora, konzervansa i/ili adjuvansa; te gdje je pacijent ljudski pacijent.

29. Postupak dobivanja protutijela u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, naznačen time što se sastoji u koraku dobivanja navedenog protutijela iz stanice domaćina koja izlučuje navedeno protutijelo.