(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: **HR P20161739 T1**

HR P20161739 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
C12Q 1/42 (2006.01)
C12P 21/06 (2006.01)
C12N 1/21 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
C07K 7/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
C07K 14/58 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 10.03.2017.

(21) Broj predmeta: P20161739T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 19.12.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2010035586
Datum podnošenja međunarodne prijave: 20.05.2010.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 10778389.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 20.05.2010.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2010135541
Datum međunarodne objave: 25.11.2010.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2432489 A2
Datum objave europske prijave patenta: 28.03.2012.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2432489 B1
Datum objave europskog patenta: 05.10.2016.

(31) Broj prve prijave: 180112 P
254563 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 20.05.2009.
23.10.2009.

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

(73) Nositelj patenta: **BioMarin Pharmaceutical Inc., 105 Digital Drive, Novato, CA 94949, US**

(72) Izumitelji:
Daniel J. Wendt, 496 La Vista Road, Walnut Creek, CA 94588, US
Mika Aoyagi-Scharber, 383 Durant Way, Mill Valley, CA 94941, US
Shinong Long, 988 Cameron Circle, Milpitas, CA 95035, US
Michel Claude Vellard, 191 Oak Drive, San Rafael, CA 94901, US
Sianna Castillo, 400 25th Avenue, 5, San Francisco, CA 94121, US
Augustus O. Okhamafe, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, CA 94521, US
Christopher P. Price, 847 Sir Francis Drake, Kentfield, CA 94904, US

(74) Zastupnik: PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **VARIJANTE NATRIURETIČNOG PEPTIDA C-tipa**

HR P20161739 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Varijanta natriuretičnog peptida C-tipa (CNP) **naznačen time** da je odabrana iz skupine koju čine:
PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC(Pro-Gly-CNP37)(SEQIDNO:145);
PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC(Pro-CNP37) (SEQIDNO: 186);
MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC(Met-CNP37) (SEQIDNO: 192);
MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC(Met-Gly-CNP37) (SEQ ID NO: 191).
2. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadrži CNP varijantu prema zahtjevu 1, te farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar, nosač ili dodatak otapalu.
3. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 2, **naznačen time** daje liofilizirani pripravak pripravljen iz formulacije koja sadrži limunsku kiselinu/citratni pufer ili octenu kiselinu /acetatni pufer koja ima pH od oko 4 do oko 6, pri čemu formulacija proizvoljno dodatno sadrži sredstvo za podešavanje izotoničnosti i/ili sredstvo za povećavanje volumena, i/ili nadalje sadrži antioksidans koji je odabran iz skupine koju čine metionin, askorbinska kiselina, oblici soli askorbinske kiseline, tioglicerol, i njihove kombinacije.
4. CNP varijanta prema zahtjevu 1 ili farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 2 ili 3, **naznačen time** daje za uporabu u postupku za liječenje poremećaja povezanog s kostima ili skeletne displazije koji su odabrani iz skupine koja se sastoji od osteoartritisa, hipofosfatemijskog rahitisa, ahondroplazije, hipohondroplazije, niskog rasta, patuljastog rasta, osteohondrodisplazija, tanatoforne displazije. osteogenesis imperfecta, ahondrogeneze, homozigotne ahondroplazije, hondrodisplazije punktata, kamptomelijske displazije, kongenitalne smrtonosne hipofosfatazije, perinatalnog smrtonosnog tipa osteogenesis imperfecta, sindroma polidaktilije s kratkim rebrima, hipohondroplazije, rizomelijskog tipa hondrodisplazije punktata, Jansenovog tipa metafizalne displazije, spondiloepifizealne displazije kongenita, atelosteogeneze, dijastrofične displazije, kongenitalnog kratkog femura, Langerovog tipa mezomelične displazije, Nievergeltovog tipa mezomelične displazije, Robinowog sindroma, Reinhardtovog sindroma, akrodisostoze, periferne disostoze, Kniestove displazije, fibrohondrogeneze, Robertsovog sindroma, akromezomelične displazije, mikromelije, Morquio sindroma, Kniestovog sindroma, metatrofične displazije, te spondiloepimetafizealne displazije.
5. CNP varijanta prema zahtjevu 1 ili farmaceutski pripravak prema zahtjevu 2 ili 3, **naznačen time** da je za uporabu u postupku za liječenje vaskularnog poremećaja glatkih mišića koji je odabran iz skupine koju čine hipertenzija, restenoza, arterioskleroza, akutno dekompenzacijsko zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, srčani edem, bubrežni edem, jetreni edem, akutna insuficijencija bubrega, te kronična insuficijencija bubrega.
6. Postupak za rekombinantnu proizvodnju CNP varijante prema zahtjevu 1, **naznačen time** da sadrži
(i) kultiviranje bakterijske stanice domaćina koja sadrži prvi polinukleotid koji kodira CNP varijantu polipeptida prema zahtjevu 1 vezan na drugi polinukleotid koji kodira cijepajući peptid ili bjelančevina pod uvjetima koji rezultiraju ekspresijom fuzijskog polipeptida koji je kodiran s navedenim prvim i drugim polinukleotidima, pri čemu fuzijski polipeptid sadrži navedenu CNP varijantu izravno vezanu na navedeni cijepajući peptid ili bjelančevina ili neizravno vezanu na njih preko poveznice i pri čemu je cijepajući peptid ili bjelančevina odabran iz skupine koju čine histidinske oznake, ljudski transkripcijski faktor TAF12, TAF12 histonska višekratna domena, TAF12(C/A), TAF12(D/E), TAF12(4D/4E), TAF12(6D/6E), TAF 12(1 OD/1 OE), TAF12(C/A & D/E), TAF12(C/A & 4D/4E), TAF12(C/A & 6D/6E), TAF12(C/A & 10D/10E), ketosteroidna izomeraza, bjelančevina koja veže maltozu, β-galaktozidaza, glutation-S-transferaza, tioredoksin, domena koja veže hitin, BMP-2, i BMP-2(C/A), i
(ii) cijepanje navedenog cijepajućeg peptida ili bjelančevina iz navedenog fuzijskog polipeptida radi oslobađanja navedene CNP varijante.
7. Postupak prema zahtjevu 6, **naznačen time** da je fuzijski polipeptid eksprimiran kao topivi bjelančevina ili kao inkluzijsko tijelo, te dodatno sadrži izoliranje eksprimiranog fuzijskog polipeptida iz stanice domaćina ili medija za kultiviranje.
8. Postupak prema zahtjevu 6 ili 7, **naznačen time** da nadalje sadrži dovođenje u kontakt izoliranog fuzijskog polipeptida sa sredstvom za cijepanje koje se bira iz skupine koju čine mravlja kiselina, cijanogen bromid (CNBr), hidroksilamin, samo cijepajući bjelančevina, Faktor Xa, enterokinaza, ProTEV, i SUMO proteaza.
9. Postupak prema zahtjevu 8, **naznačen time** da sredstvo za cijepanje je mravlja kiselina, te pri čemu se dovođenje u kontakt izoliranog fuzijskog polipeptida sa sredstvom za cijepanje provodi u prisutnosti od oko 1% do oko 10% mravlje kiseline kod temperature od oko 50 °C do oko 70 °C u vremenskom periodu od oko 5 sati do oko 36 sati.
10. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 6 do 9, **naznačen time** da proizvodi CNP varijantu koja je odabrana iz skupine koju čine:
PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC(Pro-CNP37) (SEQIDNO: 186);
MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC(Met-CNP37) (SEQIDNO: 192);
PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP37)(SEQIDNO: 145); i
MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC(Met-Gly-CNP37)(SEQ1DNO: 191).
11. CNP varijanta proizvedena prema postupka prema bilo kojem od zahtjeva 6 do 9, **naznačena time** da je CNP varijanta odabrana iz skupine koju čine:
PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC(Pro-CNP37) (SEQIDNO: 186);
MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC(Met-CNP37) (SEQIDNO: 192);
PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRlGSMSGLGC(Pro-Gly-CNP37)(SEQIDNO: 145); i

MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC(Met-Gly-CNP37)(SEQIDNO: 191).

12. CNP varijanta za uporabu u postupku za povećavanje dugog rasta kostiju, **naznačena time** da je CNP varijanta odabrana od: (SEQIDNO: 192) MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC(Met-CNP37); (SEQIDNO: 186) PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC(Pro-CNP37); (SEQIDNO: 145) PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRlGSMSGLGC(Pro-Gly-CNP37)); i (SEQIDNO: 191) MGQEHP NARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC(Met-Gly-CNP37)).