

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSKI RAZVOJ IN TEHNOLOGIJO
URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

(10) **SI/EP 2454284 T1**

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201031701**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **15.07.2010**

C07K 16/00

C12N 15/00

A61K 39/00

A61P 31/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

31.07.2018

(96) Evropska patentna prijava:

15.07.2010 EP 10734844.3

(30) Prednostna pravica:

15.07.2009 EP 09165558;

15.07.2009 US 225878 P

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 2011/008092, 20.01.2011

(86) Mednarodna patentna prijava:

15.07.2010 WO PCT/NL2010/050456

(97) Objava evropskega patenta:

EP 2454284 B1, 11.04.2018

(72) Izumitelji: **BEAUMONT Tim, 1191 GM Ouderkerk a/d Amstel, NL;**
KWAKKENBOS Mark Jeroen, 1091 ST Amsterdam, NL;
BROWN Eric J., San Francisco, CA 94123, US;
MORISAKI John Hiroshi, San Francisco, CA 94114, US;
HAZENBOS Wouter L.W., San Francisco, CA 94127, US;
MARIATHASAN Sanjeev, Millbrae, CA 94030, US;
KAJIHARA Kimberly, San Francisco, CA 94121, US;
XIA Yi, Cupertino, CA 95014, US

(73) Imetnika: **AIMM Therapeutics B.V.,**
Meibergdreef 45, 1105 BA Amsterdam, NL;
Genentech, Inc.,
1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, US

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14, p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **SPOJINE, KI SE SPECIFIČNO VEŽEJO NA GRAMPOZITIVNE BAKTERIJE**

SI/EP 2454284 T1

EP 2454284 B1

Spojine, ki se specifično vežejo na grampozitivne bakterije

Patentni zahtevki

1. Izolirano protitelo ali njegov funkcionalni del, ki se lahko veže na vrsto *Staphylococcus* in ki obsega:

- (a) težkoverižno CDR1 sekvenco RFAMS (SEQ ID NO: 1) in
- (b) težkoverižno CDR2 sekvenco SINNGNNPYYARSVQY (SEQ ID NO: 2) in
- (c) težkoverižno CDR3 sekvenco DHPSSGWPTFDS (SEQ ID NO: 3) in
- (d) lahkoverižno CDR1 sekvenco RASENVGDWLA (SEQ ID NO: 4) in
- (e) lahkoverižno CDR2 sekvenco KTSILES (SEQ ID NO: 5) in
- (f) lahkoverižno CDR3 sekvenco QHYXRFPYT (SEQ ID NO: 6), kjer X pomeni I ali M.

2. Protitelo ali njegov funkcionalni del po zahtevku 1, kjer protitelo ali njegov funkcionalni del obsega:

(i) sekvenco variabilne domene težke verige, ki obsega:

- (a) ogrodje 1 (FW1), ki ima sekvenco od EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLS (SEQ ID NO: 38);
- (b) ogrodje 2 (FW2), ki ima sekvenco od WVRQAPGRGLEWVA (SEQ ID NO: 40);
- (c) ogrodje 3 (FW3), ki ima sekvenco od RFTVSRDVSQNTVSLQMNNLRAEDSATYFCAK (SEQ ID NO: 42); in
- (d) ogrodje 4 (FW4), ki ima sekvenco od WPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 44);

in/ali

(ii) sekvenco variabilne domene lahke verige, ki obsega:

(a) ogrodje 1 (FW1), ki ima sekvenco od DIQLTQSPSALPASVGDRVSITC (SEQ ID NO: 48);

(b) ogrodje 2 (FW2), ki ima sekvenco od WYRQKPGKAPNLLIY (SEQ ID NO: 50);

(c) ogrodje 3 (FW3), ki ima sekvenco od GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYC (SEQ ID NO: 52); in

(d) ogrodje 4 (FW4), ki ima sekvenco od FGQGTKLEIKRTV (SEQ ID NO: 54),

ali

(a) ogrodje 1 (FW1), ki ima sekvenco od DIQLTQSPSALPASVGDRVSITC (SEQ ID NO: 48);

(b) ogrodje 2 (FW2), ki ima sekvenco od WYRQKPGKAPNLLIY (SEQ ID NO: 50);

(c) ogrodje 3 (FW3), ki ima sekvenco od GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYC (SEQ ID NO: 52); in

(d) ogrodje 4 (FW4), ki ima sekvenco od FGQGTKVEIKRTV (SEQ ID NO: 59).

3. Protitelo ali njegov funkcionalni del po zahtevku 1, kjer protitelo ali njegov funkcionalni del obsega:

(i) sekvenco variabilne domene težke verige, ki obsega sekvenco, ki ima vsaj 70-odstotno enakost sekvence s sekvenco:

EVQLLES G GGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSRFAMSWVRQAPGRGLEWVASINNGNN
PYYARSVQYRFTVSRDVSQNTVSLQMNNLRAEDSATYFCAKDHPSGWPFTFDSWGP
GTLVTVSS (SEQ ID NO:7),

in/ali

(ii) variabilno domeno lahke verige, ki obsega sekvenco, ki ima vsaj 70-odstotno enakost sekvence s sekvenco:

DIQLTQSPSALPASVGDRVSITCRASENVGDWLAWYRQKPGKAPNLLIYKTSI
LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYCQHYXRFPYTFGQGKLEIK
RTV, kjer X pomeni I ali M (SEQ ID NO: 8).

4. Protitelo ali njegov funkcionalni del po zahtevku 3, kjer protitelo ali njegov funkcionalni del obsega variabilno domeno težke verige, ki ima sekvenco od:

EVQLLES GGGLVQPGSLRLSCAASGFTLSRFAMSWVRQAPGRGLEWVASINNGNN
PYYARSVQYRFTVSRDVSQNTVSLQMNNLRAEDSATYFCAKDHPSSGWPTFDSWGP
GTLVTVSS (SEQ ID NO:7);

in/ali

kjer protitelo ali njegov funkcionalni del obsega variabilno domeno lahke verige, ki ima sekvenco od

DIQLTQSPSALPASVGDRVSITCRASENVGDWLAWYRQKPGKAPNLLIYKTSI
LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYCQHYXRFPYTFGQGKVEIK
RTV, kjer X pomeni I ali M (SEQ ID NO: 11).

5. Izolirano protitelo ali njegov funkcionalni del po zahtevku 1,
kjer je protitelo ali njegov funkcionalni del po izbiri humano in
kjer je vrsta *Staphylococcus* po izbiri *S. aureus*, odporen proti meticilinu (MRSA), ali
S. aureus, občutljiv za meticilin (MSSA), ali *S. aureus*, občutljiv za vankomicinski
intermediat (VISA), in
kjer protitelo ali njegov funkcionalni del obsega ali:

(i)

(a) variabilno domeno težke verige, ki obsega sekvenco od

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSRFAMSWVRQAPGRGLEWVASINNGNN
PYYARSVQYRFTVSRDVSQNTVSLQMNNLRAEDSATYFCAK DHPSSGWPTFDSWGP
GTLVTVSS (SEQ ID NO:7)

in

(b) variabilno domeno lahke verige, ki obsega sekvenco od

DIQLTQSPSALPASVGDRVSITCRASENVGDWLA WYRQKPGKAPNLLIYKTSI
LESGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHYXRFPYTFGQG GTKVEIK
RTV, kjer X pomeni I ali M (SEQ ID NO: 11); ali

(ii)

(a) variabilno domeno težke verige, ki obsega sekvenco od

EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSRFAMSWVRQAPGRGLEWVASINNGNN
PYYARSVQYRFTVSRDVSQNTVSLQMNNLRAEDSATYFCAK DHPSSGWPTFDSWGP
GTLVTVSS (SEQ ID NO:9)

in

(b) variabilno domeno lahke verige, ki obsega sekvenco od

DIQLTQSPSALPASVGDRVSITCRASENVGDWLA WYRQKPGKAPNLLIYKTSI
LESGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHYXRFPYTFGQG GTKLEIK
RTV, kjer X pomeni I ali M (SEQ ID NO: 8); ali

(iii)

(a) variabilno domeno težke verige, ki obsega sekvenco od

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSRFAMSWVRQAPGRGLEWVASINNGNN
PYYARSVQYRFTVSRDVSQNTVSLQMNNLRAEDSATYFCAKDHPSGWPFTDSWGP
GTLVTVSS (SEQ ID NO:9)

in

(b) variabilno domeno lahke verige, ki obsega sekvenco od

DIQLTQSPSALPASVGDRVSITCRASENVGDWLAWYRQKPGKAPNLLIYKTSI
LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQHYXRFPTYTFGQGKLEIK
RA, kjer X pomeni I ali M (SEQ ID NO: 10); ali

(iv)

(a) variabilno domeno težke verige, ki obsega sekvenco od

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSRFAMSWVRQAPGRGLEWVASINNGNN
PYYARSVQYRFTVSRDVSQNTVSLQMNNLRAEDSATYFCAKDHPSGWPFTDSWGP
GTLVTVSS (SEQ ID NO:9)

in

(b) variabilno domeno lahke verige, ki obsega sekvenco od

DIQLTQSPSALPASVGDRVSITCRASENVGDWLAWYRQKPGKAPNLLIYKTSI
LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQHYXRFPTYTFGQGTKVEIK
RTV, kjer X pomeni I ali M (SEQ ID NO: 11); ali

(v)

(a) variabilno domeno težke verige, ki obsega sekvenco od

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSRFAMSWVRQAPGRGLEWVASINNGNN
PYYARSVQYRFTVSRDVSQNTVSLQMNNLRAEDSATYFCAKDHPSGWPFTDSWGP
GTLVTVSS (SEQ ID NO:7)

in

(b) variabilno domeno lahke verige, ki obsega sekvenco od

DIQLTQSPSALPASVGDRVSITCRASENVGDWLAWYRQKPGKAPNLLIYKTSI
LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYCQHYXRFPYTFGQGKLEIK
RTV, kjer X pomeni I ali M (SEQ ID NO: 8); ali

(vi)

(a) variabilno domeno težke verige, ki obsega sekvenco od

EVQLLESGLLVQPGSLRLSCAASGFTLSRFAMSWVRQAPGRGLEWVASINNGNN
PYYARSVQYRFTVSRDVSQNTVSLQMNNLRAEDSATYFCAKDHPSGWPFTDSWGP
GTLVTVSS (SEQ ID NO:7)

in

(b) variabilno domeno lahke verige, ki obsega sekvenco od

DIQLTQSPSALPASVGDRVSITCRASENVGDWLAWYRQKPGKAPNLLIYKTSI
LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYCQHYXRFPYTFGQGKLEIK
RA, kjer X pomeni I ali M (SEQ ID NO: 10).

6. Izolirano protitelo ali njegov funkcionalni del po zahtevku 1, ki obsega:

(a) težko verigo, ki obsega sekvenco od SEQ ID NO: 55 (sl. 9A, rF1 težka veriga) in

(b) lahko verigo, ki obsega sekvenco od SEQ ID NO: 57 (sl. 9B, rF1 lahka veriga).

7. Izolirano protitelo ali njegov funkcionalni del, ki se lahko veže na vrsto *Staphylococcus* in ki obsega:

(a) težkoverižno CDR1 sekvenco RFAMS (SEQ ID NO: 1) in

- (b) težkoverižno CDR2 sekvenco SINNGNNPYYARSVQY (SEQ ID NO: 2) in
- (c) težkoverižno CDR3 sekvenco DHPSSGWPTFDS (SEQ ID NO: 3) in
- (d) lahkoverižno CDR1 sekvenco RASENVGDWLA (SEQ ID NO: 4) in
- (e) lahkoverižno CDR2 sekvenco KTSILES (SEQ ID NO: 5) in
- (f) lahkoverižno CDR3 sekvenco QHYXRFPYT (SEQ ID NO: 6), kjer X pomeni I ali M,

z aminokislinsko nadomestitvijo/nadomestitvami katerega koli od naslednjih (i), (ii) in (iii):

- (i) asparagin na položaju 53 v variabilni domeni težke verige je bil nadomeščen z drugo aminokislino, pri čemer je številčenje aminokislin po Kabatu (1991), pri čemer je aminokislina serin; ali
- (ii) asparagin na položaju 53 v variabilni domeni težke verige je nadomeščen s serinom, pri čemer je alanin na položaju 114 nadomeščen s cisteinom in pri čemer je arginin na položaju 222 nadomeščen z lizinom, pri čemer je številčenje aminokislin po Kabatu (1991); ali
- (iii) valin na položaju 205 variabilne domene lahke verige je nadomeščen s cisteinom, alanin na položaju 110 variabilne domene lahke verige je nadomeščen z valinom in levcin na položaju 104 variabilne domene lahke verige je nadomeščen z valinom, pri čemer je številčenje aminokislin po Kabatu (1991).

8. Izolirano protitelo ali njegov funkcionalni del po zahtevku 7, ki obsega:

- (a) težko verigo, ki obsega sekvenco od SEQ ID NO: 56 (sl. 9A, rF1 A114C) in
- (b) lahko verigo, ki obsega sekvenco od SEQ ID NO: 58 (sl. 9B, rF1 V205G).

9. Sestavek, ki obsega funkcionalni del protitelesa po zahtevku 1, kjer je funkcionalni del protitelesa izbran iz skupine, ki jo sestavljajo enodomensko protitelo, enoverižno protitelo, nanotelo, unitelo, enoverižen variabilen fragment (scFv), fragment Fab in fragment F(ab')₂.

10. Sekvenca izolirane, sintetične ali rekombinantne nukleinske kisline, ki kodira ali:

- (i) katerega koli od protiteles ali njihovih funkcionalnih delov po zahtevkih 1–8 ali
- (ii) težkoverižni CDR1, CDR2 ali CDR3 ali lahkoverižni CDR1, CDR2 ali CDR3,

kjer je sekvenca izbrana iz skupine, ki jo sestavljajo težkoverižna CDR1 sekvenca cgctttgccatgagc (SEQ ID NO: 12), težkoverižna CDR2 sekvenca tcgatcaataatgggaataacccatactacgcacggctcgggtacaatac (SEQ ID NO: 13), težkoverižna CDR3 sekvenca gatcaccctagtagtggtggccaccttgactcc (SEQ ID NO: 14), lahkoverižna CDR1 sekvenca cgggccagtgaacacgttggtgactggttgcc (SEQ ID NO: 15), lahkoverižna CDR2 sekvenca aagacatctattctagaaagt (SEQ ID NO: 16) in lahkoverižna CDR3 sekvenca caacactatatacgtttcccgtacact (SEQ ID NO: 17).

11. Izolirana celica, ki obsega nukleinsko kislino po zahtevku 10.

12. Protitelo ali njegov funkcionalni del po katerem koli od zahtevkov 1–8 ali sekvenca nukleinske kisline po zahtevku 10 za uporabo kot zdravilo in/ali profilaktično sredstvo.

13. Protitelo ali njegov funkcionalni del po katerem koli od zahtevkov 1–8 ali sekvenca nukleinske kisline po zahtevku 10 za uporabo ali:

- (i) kot zdravilo in/ali profilaktično sredstvo za zdravljenje in/ali preprečevanje motnje, povezane z grampozitivno bakterijo ali
- (ii) pri diagnozi *in vivo* infekcije s *Staphylococcus*.

14. Uporaba protitelesa ali njegovega funkcionalnega dela po katerem koli od zahtevkov 1–8 ali sekvence nukleinske kisline po zahtevku 10 za pripravo zdravila in/ali profilaktičnega sredstva za zdravljenje in/ali preprečevanje motnje, povezane z grampozitivno bakterijo.

15. Farmacevtski sestavek, ki obsega protitelo ali njegov funkcionalni del po katerem koli od zahtevkov 1–8 ali sekvenco nukleinske kisline po zahtevku 10 in farmacevtsko sprejemljiv nosilec, razredčilo ali ekscipient.

16. Izolirano ali rekombinantno protitelo proizvajajoča celica, ki lahko proizvede protitelo ali njegov funkcionalni del po katerem koli od zahtevkov 1–8.

17. Postopek za izdelavo protitelesa ali njegovega funkcionalnega dela po katerem koli od zahtevkov 1–8, ki obsega zagotovitev celice s sekvenco nukleinske kisline po zahtevku 10 in dopustitev, da celica prevede sekvenco nukleinske kisline, s čimer se proizvede protitelo ali njegov funkcionalni del, kjer postopek po izbiri nadalje obsega zbiranje, čiščenje in/ali izoliranje protitelesa ali njegovega funkcionalnega dela.

18. Uporaba *in vitro* protitelesa ali njegovega funkcionalnega dela po katerem koli od zahtevkov 1–8 ali sekvence nukleinske kisline po zahtevku 10 ali:

(i) za diagnozo infekcije s *Staphylococci* ali

(ii) za detektiranje *S. aureus* in/ali *S. epidermidis*.

19. Postopek za izoliranje bakterij *S. aureus* in/ali *S. epidermidis* iz raztopine z uporabo protitelesa ali njegovega funkcionalnega dela po katerem koli od zahtevkov 1–8.