



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator  
dokumenta:



HR P20250551 T1

HR P20250551 T1

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

(51) MKP:

**C07K 16/32** (2006.01)  
**A61K 47/68** (2017.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 20.06.2025.

(21) Broj predmeta: P20250551T

(22) Datum podnošenja : 27.11.2014.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/CA2014051140  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 27.11.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14866161.4  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 27.11.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2015077891  
Datum međunarodne objave: 04.06.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3074424 A1  
Datum objave europske prijave patenta: 05.10.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3074424 B1  
Datum objave europskog patenta: 12.02.2025.

(31) Broj prve prijave: 201361910026 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 27.11.2013. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US  
201462000908 P 20.05.2014. US  
201462009125 P 06.06.2014. US

(73) Nositelj patenta: Zymeworks BC Inc., Suite 800 - 114 East 4th Avenue, V5T 1G4  
Vancouver, BC, CA

(72) Izumitelji: Nina E. Weissner, V5T 1G4 Vancouver, BC, CA  
Gordon Yiu Kon Ng, V5T 1G4 Vancouver, BC, CA  
Grant Raymond Wickman, V5T 1G4 Vancouver, BC, CA  
Surjit Bhimarao Dixit, V5T 1G4 Vancouver, BC, CA  
Eric Escobar-Cabrera, V5T 1G4 Vancouver, BC, CA  
Mario Sanches, V5T 1G4 Vancouver, BC, CA

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

(54) Naziv izuma: BISPECIFIČNI ANTIGEN-VEZUJUĆI KONSTRUKTI KOJI CILJAJU HER2

HR P20250551 T1

**PATENTNI ZAHTEJEVI**

1. Antigen-vezujući konstrukt koji sadrži
  - prvi antigen-vezujući polipeptidni konstrukt koji se monovalentno i specifično veže za HER2 (receptor 2 humanog epidermalnog faktora rasta) ECD2 (ekstracelularnu domenu 2) antigen na HER2-eksprimirajućoj stanici i drugi antigen-vezujući polipeptidni konstrukt koji se monovalentno i specifično veže za HER2 ECD4 (ekstracelularnu domenu 4) antigen na HER2-eksprimirajućoj stanici, naznačeno time da:
    - i. prvi antigen-vezujući polipeptidni konstrukt je Fab i sadrži prvi varijabilni polipeptid teškog lanca VH1 koji sadrži VH od ECD2 vezujućeg polipeptidnog konstrukta prema SEQ ID NO:221 (v7091) i prvi varijabilni polipeptid lakog lanca VL1 koji sadrži VL od ECD2 vezujućeg polipeptidnog konstrukta od SEQ ID NO:35 (v7091), i drugi antigen-vezujući polipeptidni konstrukt je scFv i sadrži drugi varijabilni polipeptid teškog lanca VH2 koji sadrži VH od ECD4 vezujućeg polipeptidnog konstrukta prema SEQ ID NO: 305 (v7091) i drugi varijabilni polipeptid lakog lanca VL2 koji sadrži VL od ECD4 vezujućeg polipeptidnog konstrukta prema SEQ ID NO:297 (v7091); ili
    - ii. prvi antigen-vezujući polipeptidni konstrukt je Fab i sadrži prvi varijabilni polipeptid teškog lanca VH1 koji sadrži VH od ECD2 vezujućeg polipeptidnog konstrukta prema SEQ ID NO:99 (v10000) i prvi varijabilni polipeptid lakog lanca VL1 koji sadrži VL od ECD2 vezujućeg polipeptidnog konstrukta prema SEQ ID NO:71 (v10000), i drugi antigen-vezujući polipeptidni konstrukt je scFv i sadrži drugi varijabilni polipeptid teškog lanca VH2 koji sadrži VH od ECD4 vezujućeg polipeptidnog konstrukta prema SEQ ID NO: 305 (v10000) i drugi varijabilni polipeptid lakog lanca VL2 koji sadrži VL od ECD4 vezujućeg polipeptidnog konstrukta prema SEQ ID NO:297 (v10000); i
  - prvi i drugi linker polipeptidi, pri čemu svaki od prvog i drugog linker polipeptida sadrži polipeptid imunoglobulinske zglobne regije izabran od IgG1, IgG2 ili IgG4 zglobne regije, pri čemu prvi linker polipeptid je operativno vezan sa prvim antigen-vezujućim polipeptidnim konstruktom, i drugi linker polipeptid je operativno vezan sa drugim antigen-vezujućim polipeptidnim konstruktom,
    - pri čemu su linker polipeptidi međusobno kovalentno vezani,
    - i pri čemu su linker polipeptidi operativno vezani sa heterodimernim Fc regijom;
- pri čemu antigen-vezujući konstrukt ima sposobnost da posreduje u ADCC.
2. Antigen vezujući konstrukt prema patentnom zahtjevu 1, koji sadrži polipeptid lakog lanca koji sadrži aminokiselinsku sekvencu prema SEQ ID NO:33 i polipeptid teškog lanca koji sadrži aminokiselinsku sekvencu prema SEQ ID NO:219 i treći polipeptid koji sadrži aminokiselinsku sekvencu prema SEQ ID NO:295.
3. Antigen vezujući konstrukt prema patentnom zahtjevu 1, koji sadrži polipeptid lakog lanca koji sadrži aminokiselinsku sekvencu prema SEQ ID NO:69 i polipeptid teškog lanca koji sadrži aminokiselinsku sekvencu prema SEQ ID NO:97 i treći polipeptid koji sadrži aminokiselinsku sekvencu prema SEQ ID NO:295.
4. Antigen-vezujući konstrukt prema patentnom zahtjevu 1 ili patentnom zahtjevu 2, naznačen time da prvi antigen-vezujući polipeptidni konstrukt blokira vezivanje pertuzumaba sa ECD2 sa 50% ili većim u testu kompetitivnog vezivanja, i/ili drugi antigen-vezujući polipeptid blokira vezivanje trastuzumaba sa ECD4 sa 50% ili većim u testu kompetitivnog vezivanja.
5. Antigen-vezujući konstrukt prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time da (i) prvi antigen-vezujući polipeptidni konstrukt sadrži aminokiselinsku sekvencu najmanje 95%, 96%, 97%, 98%, ili 99% identičnu sa (a) prvim antigen vezujućim polipeptidnim konstruktom (v10000) koji sadrži SEQ ID NO:97 (teški lanac) i SEQ ID NO:69 (laki lanac) ili (b) prvim antigen vezujućim polipeptidnim konstruktom (v7091) koji sadrži SEQ ID NO: 219 (teški lanac) i SEQ ID NO: 33 (laki lanac), i (ii) drugim antigen-vezujućim polipeptidnim konstruktom koji sadrži aminokiselinsku sekvencu najmanje 95%, 96%, 97%, 98%, ili 99% identičnu sa SEQ ID NO:295 (teški lanac).
6. Antigen vezujući konstrukt prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time da heterodimerni Fc sadrži jedan ili više modifikacija u najmanje jednoj od CH3 sekvenci, izborno gdje heterodimerni Fc sadrži jednu ili više modifikacija u najmanje jednoj od CH3 sekvenci koje promoviraju formiranje heterodimera sa stabilnošću koja je usporediva sa istom kod divljeg tipa homodimernog Fc.
7. Antigen vezujući konstrukt prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, koji sadrži
  - i. heterodimerni IgG1 Fc koji sadrži modifikacije T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V u prvom Fc polipeptidu, i modifikacije T366I\_N390R\_K392M\_T394W u drugom Fc polipeptidu;
  - ii. heterodimerni IgG1 Fc koji sadrži modifikacije L351Y\_S400E\_F405A\_Y407V u prvom Fc polipeptidu, i modifikacije T350V\_T366L\_K392L\_T394W u drugom Fc polipeptidu;
  - iii. heterodimerni IgG1 Fc koji ima modifikacije L351Y\_F405A\_Y407V u prvom Fc polipeptidu, i modifikacije T366L\_K392M\_T394W drugom polipeptidu;
  - iv. heterodimerni IgG1 Fc koji sadrži modifikacije L351Y\_F405A\_Y407V u prvom Fc polipeptidu, i modifikacije T366L\_K392L\_T394W u drugom Fc polipeptidu;
  - v. heterodimerni IgG1 Fc koji sadrži modifikacije T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V u prvom Fc polipeptidu, i modifikacije T350V\_T366L\_K392L\_T394W u drugom Fc polipeptidu;
  - vi. heterodimerni IgG1 Fc koji sadrži modifikacije T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V u prvom Fc polipeptidu, i modifikacije T350V\_T366L\_K392M\_T394W u drugom Fc polipeptidu; ili
  - vii. heterodimerni IgG1 Fc koji sadrži modifikacije T350V\_L351Y\_S400E\_F405A\_Y407V u prvom Fc

polipeptidu, i modifikacije T350V\_T366L\_N390R\_K392M\_T394W u drugom Fc polipeptidu, prema EU numeriranju u usporedbi sa divljim tipom homodimernog Fc.

8. Antigen vezujući konstrukt prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time da CH2 domen(e) heterodimernog Fc sadrže jedan ili više modifikacija.

9. Antigen vezujući konstrukt prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time da:

- a) heterodimerni Fc sadrži jedan ili više modifikacija koje promoviraju selektivno vezivanje Fc-gama receptora, i/ili
- b) konstrukt je glikoziliran, izborno je konstrukt fukoziliran i/ili
- c) konstrukt je konjugiran sa lijekom, i izborno lijek je majtanzin (DM1), ili gdje konstrukt je konjugiran sa DM1 sa SMCC linkerom.

10. Farmaceutski pripravak koji sadrži antigen vezujući konstrukt prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva i farmaceutski nosač, izborno gdje farmaceutski nosač sadrži pufer, antioksidant, molekulu male molekulske težine, lijek, protein, aminokiselinu, ugljikohidrat, lipid, kelatirajući agens, stabilizator, ili ekscipijent.

11. Farmaceutski pripravak za uporabu u lijeku koji sadrži antigen vezujući konstrukt prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva 1-9.

12. Antigen vezujući konstrukt prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva 1-9 ili farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 11, za uporabu u postupku tretiranja raka, pri čemu rak je HER2 ekspimirajući (HER2+) tumor kod subjekta.

13. Antigen vezujući konstrukt za uporabu ili farmaceutski pripravak za uporabu prema patentnom zahtjevu 12, naznačen time da tumor je rak gušterače, rak glave i vrata, rak pluća, rak želudca, kolorektalni rak, rak dojke, rak bubrega, cervikalni rak, rak jajnika, rak endometrija rak materice, maligni melanom, rak ždrijela, rak mokraćnog mjehura, oralni rak ili rak kože, izborno gdje tumor sadrži stanice koje ekspimiraju prosječno 10,000 ili više kopija HER2 po stanici tumora.

14. Antigen vezujući konstrukt za uporabu ili farmaceutski pripravak za uporabu prema patentnom zahtjevu 12 ili patentnom zahtjevu 13, naznačeno time da tumor je HER2 1+, HER2 2+ ili HER2 3+ kao što je određeno imunohistokemijski (IHC), izborno gdje tumor ekspimirira HER2 na nivou od 2+ ili nižem kao što je određeno sa IHC.

15. Antigen vezujući konstrukt za uporabu ili farmaceutski pripravak za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva 12-14,

- a) pri čemu subjekt nije prethodno tretiran sa anti-HER2 antitijelom, ili
- b) pri čemu tumor je rezistentan ili refraktoran na pertuzumab, trastuzumab i/ili TDM1, ili
- c) pri čemu je subjekt prethodno tretiran sa pertuzumabom, trastuzumabom i/ili TDM1.

16. Antigen vezujući konstrukt za uporabu ili farmaceutski pripravak za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva 12-15 naznačen time da je primjena putem injekcije ili infuzije.

17. Antigen vezujući konstrukt za uporabu ili farmaceutski pripravak za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva 12-16, koja dodatno sadrži primjenu dodatnih agenasa na subjekta, izborno kemoterapeutske agensi, i izborno naznačen time da

- i. tumor je nesitnostanični rak pluća, i dodatni agens je jedan ili više od cisplatin, karboplatin, paklitaksel, albumin-vezani paklitaksel, docetaksel, gemcitabin, vinorelbin, irinotekan, etopozid, vinblastin ili pemetreksed;
- ii. tumor je želučani ili rak želuca, i dodatni agens je jedan ili više od 5-fluorouracil (sa ili bez folinske kiseline), kapecitabin, karboplatin, cisplatin, docetaksel, epirubicin, irinotekan, oksaliplatin, ili paklitaksel;
- iii. tumor je rak gušterače, i dodatni agens je jedan ili više od gemcitabin, folfirinoks, abraxan, ili 5-fluorouracil;
- iv. tumor je estrogen i/ili progesteron pozitivni rak dojke, i dodatni agens je jedan ili više od kombinacije (a) doksorubicin i epirubicin, (b) kombinacije paklitaksel i docetaksel, ili (c) kombinacije fluorouracil, ciklofosamid i karboplatin;
- v. tumor je rak glave i vrata, i dodatni agens je jedan ili više od paklitaksel, karboplatin, doksorubicin ili cisplatin; ili
- vi. tumor je rak jajnika i dodatni agens je jedan ili više od cisplatin, karboplatin, ili taksan kao što su paklitaksel ili docetaksel.

18. Antigen vezujući konstrukt za uporabu ili farmaceutski pripravak za uporabu prema patentnom zahtjevu 12 naznačen time da:

tumor sadrži stanicu karcinoma HER2 1+ humanog duktalnog raka dojke ER+ (estrogen receptor-pozitivan), HER2 2+/3+ humani ER+, HER2-amplificiranu stanicu karcinoma dojke, ili HER2 0+/1+ stanicu humanog trostruko negativnog karcinoma dojke; ili antigen-vezujući konstrukt je konjugiran sa majtanzinom (DM1) i tumor sadrži stanicu HER2 0+ humanog duktalnog karcinoma dojke (Bazalni B, Mezehhimu-sličan trostruko negativan), HER2 2+ ER+ karcinoma dojke, ili stanicu HER2 0+ humanog metastatskog karcinoma dojke (ER-, HER2-amplificirani, luminalni A, TN).

19. Postupak detekcije ili mjerenja HER2 u uzorku koji sadrži dovodenje u kontakt uzorka sa antigen-vezujućim konstruktom prema patentnim zahtjevima 1-9 i detekciju ili mjerenje vezanog kompleksa.

20. *In vitro* postupak ubijanja ili inhibicije rasta stanice HER2-ekspimirajućeg tumora koji sadrži dovodenje u kontakt

stanice sa antigen-vezujućim konstruktom prema patentnim zahtjevima 1-9.

21. Postupak prema patentnom zahtjevu 20 naznačen time da je stanica tumora stanica izabrana od staničnih linija tumora gušterače BxPC3, Capan-1, MiaPaca2; staničnih linija tumora pluća Calu-3, NCI-H322; staničnih linija tumora glave i vrata Detroit 562, SCC-25, FaDu; staničnih linija kolorektalnog tumora HT29, SNU-C2B; staničnih linija tumora želuca NCI-N87; staničnih linija tumora dojke MCF-7, MDAMB175, MDAMB361, MDA-MB-231, BT-20, JIMT-1, SkBr3, BT-474; staničnih linija tumora maternice TOV-112D; staničnih linija tumora kože Malme-3M; staničnih linija cervikalnog tumora Caski, MS751; staničnih linija tumora mokraćnog mjehura T24, staničnih linija tumora jajnika CaOV3, i SKOV3.
22. Postupak prema patentnom zahtjevu 20 naznačen time da je stanica tumora izabrana od HER2 2/3+, stanica raka jajnika sa amplificiranim genom, stanice HER2 0+/1+ trostruko negativnog raka dojke; stanice ER+, HER2 1+; raka dojke; stanice trastuzumab rezistentnog HER2 2+ raka dojke; stanice ER+, HER2+ raka dojke; ili stanice HER2 3+ raka dojke.
23. Postupak za proizvodnju konstrukata prema patentnim zahtjevima 1-9 koji sadrži kultiviranje stanice domaćina pod uvjetima koji su pogodni za ekspresiju antigen-vezujućeg konstrukta naznačen time da stanica domaćin sadrži polinukleotid koji kodira antigen-vezujući konstrukt prema patentnim zahtjevima 1-9, i pročišćavanje konstrukta.
24. Izolirani polinukleotid ili set izoliranih polinukleotida koji kodira antigen-vezujući konstrukt prema patentnim zahtjevima 1-9, izborno naznačen time da polinukleotid ili set polinukleotida je cDNK.
25. Izolirani polinukleotid ili set izoliranih polinukleotida prema patentnom zahtjevu 24, koji kodira (i) SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 33 i SEQ ID NO: 295 ili (ii) SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 69 i SEQ ID NO: 295.
26. Vektor ili set vektora koji sadrže polinukleotid ili set polinukleotida prema patentnim zahtjevima 24 ili 25, izborno izabranih iz grupe koja se sastoji od plazmida, virusnog vektora, ne-epizomalnog vektora sisavaca, ekspresijskog vektora, i rekombinantnog ekspresijskog vektora.
27. Izolirana stanica koja sadrži polinukleotid ili set polinukleotida prema patentnim zahtjevima 24 ili 25, ili vektor ili set vektora prema patentnom zahtjevu 26, izborno naznačena time da izolirana stanica je hibridom, stanica jajnika kineskog hrčka (CHO), ili HEK293 stanica.
28. Komplet koji sadrži konstrukt prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-9 i uputstva za uporabu.
29. Konstrukt za uporabu ili farmaceutski pripravak za uporabu prema patentnom zahtjevu 12 naznačen time da HER2+ tumor je (i) HER2 3+ estrogen receptor negativan (ER-), progesteron receptor negativan (PR-), trastuzumab rezistentan, kemoterapijski rezistentan invazivni duktalni rak dojke, (ii) HER2 3+ ER-, PR-, trastuzumab rezistentni upalni rak dojke, (iii) HER2 3+, ER-, PR-, invazivni duktalni karcinom ili (iv) HER2 2+ HER2 genski amplificirani trastuzumab i pertuzumab rezistentan rak dojke.