



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20180353 T1

HR P20180353 T1

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

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
G01N 33/82 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 06.04.2018.

(21) Broj predmeta: P20180353T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 27.02.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2012046672
Datum podnošenja međunarodne prijave: 13.07.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12736054.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 13.07.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013012722
Datum međunarodne objave: 24.01.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2731972 A1
Datum objave europske prijave patenta: 21.05.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2731972 B1
Datum objave europskog patenta: 20.12.2017.

(31) Broj prve prijave: 201161508444 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 15.07.2011. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201261604412 P 28.02.2012. US
201261604954 P 29.02.2012. US

(73) Nositelj patenta: Eisai R&D Management Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP

(72) Izumitelj: Daniel John O'Shannessy, 515 Gerloff Road, Schwenksville, PA 19473, US

(74) Zastupnik: Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: PROTUTIJELA PROTIV FOLATNOG RECEPTORA ALFA I NJIHOVA UPOTREBA

HR P20180353 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Izolirano protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, specifično za folatni receptor α (FR α), **naznačeno time** što sadrži CDR1 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 26, CDR2 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 27, CDR3 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 28, CDR1 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 30, CDR2 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 31, te CDR3 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 32.
2. Izolirano protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time** što je protutijelo mišje protutijelo, kimerno protutijelo ili humanizirano protutijelo.
3. Izolirano protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što ima varijabilno područje lakog lanca koje sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 29 i/ili varijabilno područje teškog lanca koje sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 33.
4. Izolirani polinukleotid, **naznačen time** što kodira protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, specifično za folatni receptor α (FR α), gdje CDR1 lakog lanca kodiranog protutijela sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 26, CDR2 lakog lanca kodiranog protutijela sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 27, CDR3 lakog lanca kodiranog protutijela sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 28, CDR1 teškog lanca kodiranog protutijela sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 30, CDR2 teškog lanca kodiranog protutijela sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 31, a CDR3 teškog lanca kodiranog protutijela sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 32.
5. Polinukleotid u skladu s patentnim zahtjevom 4, **naznačen time** što sadrži nukleotidne sljedove SEQ ID NO: 61 i 65.
6. Izolirani polinukleotid u skladu s patentnim zahtjevom 4, **naznačen time** što sadrži nukleinskokiselinske sljedove SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, i SEQ ID NO: 64.
7. Vektor, **naznačen time** što sadrži izolirani polinukleotid u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 5 do 6.
8. Rekombinantna stanica, **naznačena time** što sadrži vektor u skladu s patentnim zahtjevom 7.
9. Rekombinantna stanica u skladu s patentnim zahtjevom 8, **naznačena time** što je stanica eukariotska stanica, biljna stanica ili bakterija.
10. Izolirano protutijelo, **naznačeno time** što je specifično za folatni receptor α (FR α) kojeg proizvodi stanična linija deponirana kod ATCC pod pristupnim brojem PTA-11885.
11. Postupak detektiranja folatnog receptora α (FR α) ili raka koji eksprimira FR α u biološkom uzorku, **naznačen time** što se sastoji u izlaganju uzorka protutijelu u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 10, ili njegovom antigenski vežućem fragmentu, i detektiranju folatnog receptora α (FR α).
12. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 11, **naznačen time** što se biološki uzorak dobiva iz čovjeka, glodavca, neljudskog primata, kunića ili psa.
13. Postupak dijagnosticiranja raka koji eksprimira folatni receptor α kod subjekta, **naznačen time** što obuhvaća:
 - a. izlaganje biološkog uzorka iz subjekta protutijelu u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili patentnim zahtjevom 10, ili njegovom antigenski vežućem fragmentu;
 - b. kvantificiranje količine folatnog receptora α (FR α) prisutne u uzorku;
 - c. uspoređivanje količine folatnog receptora α (FR α) prisutne u uzorku s poznatim standardom; i
 - d. određivanje da li se razine folatnog receptora α (FR α) kod subjekta nalaze unutar razina folatnog receptora α (FR α) povezanih s rakom.
14. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 13, **naznačen time** što nalaz da stanice subjektovog adenokarcinoma ekspimiraju folatni receptor α ukazuju da će subjekt imati veću vjerojatnost za poboljšanu stopu 5-godišnjeg preživljenja nego ako stanice adenokarcinoma ne ekspimiraju folatni receptor α .
15. Postupak praćenja raka koji eksprimira folatni receptor α kod subjekta, **naznačen time** što obuhvaća:
 - a. izlaganje biološkog uzorka iz subjekta protutijelu u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili patentnim zahtjevom 10, ili njegovom antigenski vežućem fragmentu;
 - b. kvantificiranje količine folatnog receptora α (FR α) prisutne u uzorku koja je vezana na protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment;
 - c. uspoređivanje količine folatnog receptora α (FR α) prisutne u uzorku s bilo
 - i. poznatim standardom, ili
 - ii. biološkim uzorkom dobivenim od subjekta u ranije vrijeme; i
 - d. određivanje ukazuju li razine folatnog receptora α (FR α) subjekta na napredovanje, na povlačenje raka ili na stabilnu bolest.
16. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 11 do 15, **naznačen time** što se biološki uzorak dobiva iz mokraće, krvi, seruma, plazme, sline, ascitesa, stanica u cirkulaciji, tumorskih stanica u cirkulaciji, stanica koje nisu povezane s tkivom, tkiva, kirurški resektiranog tumorskog tkiva, biopsija, uzoraka aspiriranih finom iglom ili histoloških preparata.
17. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 13, **naznačen time** što je rak dojke, rak štitnjače, kolorektalni rak, rak endometrija, rak jajovoda ili rak jajnika.
18. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 17, **naznačen time** što je rak pluća.
19. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 18, **naznačen time** što je rak adenokarcinom pluća.
20. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 13, **naznačen time** što poznati standard sadrži

- a. razine folatnog receptora α (FR α) dobivene iz subjekata za koje je identificirano da nemaju rak ili pripravak proteina folatnog receptora α u poznatoj koncentraciji;
 - b. razine FR α dobivene kod subjekata za koje je identificirano da imaju rani stadij raka koji eksprimira folatni receptor α ;
 - 5 c. razine FR α dobivene kod subjekata za koje je identificirano da imaju srednji stadij raka koji eksprimira folatni receptor α ; ili
 - d. razine FR α dobivene kod subjekata za koje je identificirano da imaju kasni stadij raka koji eksprimira folatni receptor α .
21. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 20, **naznačen time** što je rak dojke, rak štitnjače, kolorektalni rak, rak endometrija, rak jajovoda, rak jajnika ili rak pluća.
- 10 22. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 13 do 21, **naznačen time** što se dodatno obuhvaća, nakon navedenog koraka izlaganja, izlaganje biološkog uzorka iz subjekta drugom protutijelu, ili njegovom antigenski vežućem fragmentu, koje se bira između:
- i. protutijela u skladu s patentnim zahtjevom 1;
 - 15 ii. protutijela u skladu s patentnim zahtjevom 10;
 - iii. izoliranog protutijela, ili njegovog antigenski vežućeg fragmenta, specifičnog za folatni receptor α (FR α), koje ima CDR1 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 10, CDR2 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 11, CDR3 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 12, CDR1 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 14, CDR2 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 15, te CDR3 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 16;
 - 20 iv. izoliranog protutijela specifičnog za folatni receptor α (FR α) kojeg proizvodi stanična linija deponirana kod ATCC pod pristupnim brojem PTA-11884;
 - v. izoliranog protutijela, ili njegovog antigenski vežućeg fragmenta, specifičnog za folatni receptor α (FR α), koje ima CDR1 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 18, CDR2 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 19, CDR3 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 20, CDR1 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 22, CDR2 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 23, te CDR3 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 24;
 - 25 vi. izoliranog protutijela specifičnog za folatni receptor α (FR α) kojeg proizvodi stanična linija deponirana kod ATCC pod pristupnim brojem PTA-11886;
 - vii. izoliranog protutijela, ili njegovog antigenski vežućeg fragmenta, specifičnog za folatni receptor α (FR α), koje ima CDR1 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 2, CDR2 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 3, CDR3 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 4, CDR1 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 6, CDR2 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 7, te CDR3 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 8; i
 - 30 viii. izoliranog protutijela specifičnog za folatni receptor α (FR α) kojeg proizvodi stanična linija deponirana kod ATCC pod pristupnim brojem PTA-11887;
- 40 gdje je drugo protutijelo različito od prvog protutijela.
23. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 22, **naznačen time** što se biološki uzorak iz subjekta izloži protutijelu u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili patentnim zahtjevom 10, ili njegovom antigenski vežućem fragmentu, a zatim izloži:
- 45 a. izoliranom protutijelu, ili njegovom antigenski vežućem fragmentu, specifičnom za folatni receptor α (FR α), koje ima CDR1 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 10, CDR2 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 11, CDR3 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 12, CDR1 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 14, CDR2 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 15, te CDR3 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 16;
 - 50 b. izoliranom protutijelu specifičnom za folatni receptor α (FR α) kojeg proizvodi stanična linija deponirana kod ATCC pod pristupnim brojem PTA-11884;
 - c. izoliranom protutijelu, ili njegovom antigenski vežućem fragmentu, specifičnom za folatni receptor α (FR α), koje ima CDR1 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 18, CDR2 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 19, CDR3 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 20, CDR1 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 22, CDR2 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 23, te CDR3 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 24;
 - 55 d. izoliranom protutijelu specifičnom za folatni receptor α (FR α) kojeg proizvodi stanična linija deponirana kod ATCC pod pristupnim brojem PTA-11886;
 - 60 e. izoliranom protutijelu, ili njegovom antigenski vežućem fragmentu, specifičnom za folatni receptor α (FR α), koje ima CDR1 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 2, CDR2 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 3, CDR3 lakog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO:

4, CDR1 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 6, CDR2 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 7, te CDR3 teškog lanca s aminokiselinskim slijedom SEQ ID NO: 8;

f. izoliranom protutijelu specifičnom za folatni receptor α (FR α) kojeg proizvodi stanična linija deponirana kod ATCC pod pristupnim brojem PTA-11887.

24. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 15 do 21, **naznačen time** što se postupak provodi nakon liječenja subjekta od raka.
25. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 11 do 24, **naznačen time** što je protutijelo, ili njegov fragment, obilježeno.
26. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 25, **naznačen time** što je biljeg radioaktivni biljeg, fluorescentni biljeg, epitopni biljeg, biotin, kromoforni biljeg, ECL biljeg ili enzim.
27. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 11 do 24, **naznačen time** što izloženi folatni receptor α (FR α) je ili nije vezan na stanicu.
28. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 11 do 24, **naznačen time** što se prisutnost folatnog receptora α (FR α) u uzorku detektira postupkom *western blot*, imunohistokamijski, protočnom citometrijom, radioimunoispitivanjem, imunotaloženjem, elektrokemiluminiscencijom imunoispitivanjem (ECLIA) ili ELISA-om.
29. Komplet za detektiranje prisutnosti folatnog receptora α (FR α) u biološkom uzorku, **naznačen time** što sadrži najmanje jedno protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili patentnim zahtjevom 10, ili njegov antigenski vežući fragment.
30. Komplet za detektiranje prisutnosti folatnog receptora α (FR α) u biološkom uzorku, **naznačen time** što sadrži: najmanje jedno protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili patentnim zahtjevom 10, ili njegov antigenski vežući fragment; gdje je uključeno protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, pričvršćeno na čvrsti nosač.
31. Komplet za detektiranje prisutnosti folatnog receptora α (FR α) u biološkom uzorku, **naznačen time** što sadrži: najmanje jedno protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili patentnim zahtjevom 10, ili njegov antigenski vežući fragment; gdje je uključeno protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, obilježeno na detektabilan način.
32. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 13 ili patentnim zahtjevom 14, **naznačen time** što razine folatni receptor α (FR α) kod subjekta ukazuju na oblik raka od kojeg boluje subjekt.
33. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 32, **naznačen time** što je rak adenokarcinom pluća ili karcinom pločastih stanica pluća.
34. Izolirano protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3 ili 10, **naznačeno time** što je protutijelo obilježeno na način koji je moguće pratiti.
35. Protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 34, **naznačeno time** što je biljeg koji se može pratiti, radioaktivni biljeg, fluorescentni biljeg, epitopni biljeg, biotin, kromoforni biljeg, ECL biljeg ili enzim.
36. Protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 35, **naznačeno time** što je biljeg rutenij, ¹¹¹In-DOTA, ¹¹¹In-dietilentriaminpentaocena kiselina (DTPA), peroksidaza iz hrena, alkalna fosfataza i β -galaktozidaza, ili polihistidin.
37. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 11 do 21, **naznačen time** što je protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, pričvršćeno na čvrsti nosač.
38. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 13 ili 14, **naznačen time** što se dodatno sastoji u predviđanju povoljnog ishoda za subjekt koji ima adenokarcinom koji eksprimira folatni receptor α (FR α), gdje se povoljan ishod definira kao povećana stopa 5-godišnjeg preživljenja.