



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20171912 T1

HR P20171912 T1

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

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 09.02.2018.

(21) Broj predmeta: P20171912T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 11.12.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2013050603
Datum podnošenja međunarodne prijave: 14.01.2013.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 13704369.1
Datum podnošenja europske prijave patenta: 14.01.2013.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013104804
Datum međunarodne objave: 18.07.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2802607 A2
Datum objave europske prijave patenta: 19.11.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2802607 B1
Datum objave europskog patenta: 04.10.2017.

(31) Broj prve prijave: 12151125

(32) Datum podnošenja prve prijave: 13.01.2012.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Sanderring 2, 97070 Würzburg,
DE**

(72) Izumitelj:

Gernot Stuhler, Hasenbühlsteige 1/2, 72070 Tübingen, DE

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

DVODJELNA FUNKCIONALNA KOMPLEMENTACIJA INDUCIRANA DVOJNIM ANTIGENOM

HR P20171912 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Skup polipeptida, naznačen time što sadrži:

prvi polipeptid P1, koji sadrži

(i) ciljajući ostatak T1,

gdje se navedeni ciljajući ostatak T1 specifično veže na antigen A1, i

(ii) fragment F1 funkcionalne domene F,

gdje ni navedeni fragment F1 sam po sebi niti navedeni polipeptid P1 sam po sebi nije funkcionalan s obzirom na funkciju navedene domene F, i

drugi polipeptid P2, koji sadrži

(i) ciljajući ostatak T2,

gdje se navedeni ciljajući ostatak T2 specifično veže na antigen A2, i

(ii) fragment F2 navedene funkcionalne domene F,

gdje ni navedeni fragment F2 sam po sebi niti navedeni polipeptid P2 sam po sebi nije funkcionalan s obzirom na funkciju navedene domene F,

gdje navedeni antigen A1 je različit od navedenog antigena A2,

gdje navedeni polipeptid P1 i navedeni polipeptid P2 nisu povezani između sebe u odsutnosti stanice koja ima i antigen A1 i antigen A2 na svojoj površini, gdje, prilikom dimeriziranja navedenog fragmenta F1 navedenog polipeptida P1 s navedenim fragmentom F2 navedenog polipeptida P2 nastali dimer je funkcionalan s obzirom na funkciju navedene domene F, i

gdje navedeni fragment F1 sadrži VL domenu protutijela, a navedeni fragment F2 sadrži VH domenu istog protutijela; ili gdje navedeni fragment F1 sadrži VH domenu protutijela, a navedeni fragment F2 sadrži VL domenu istog protutijela.

2. Skup polipeptida u skladu s patentnim zahtjevom 1, naznačen time što stanica koja nosi i antigen A1 i antigen A2 na svojoj površini potiče dimeriziranje fragmenta F1 navedenog polipeptida P1 s fragmentom F2 navedenog polipeptida P2, dok stanica koja ne nosi ni antigen A1 niti antigen A2 na svojoj površini ne potiče dimeriziranje fragmenta F1 navedenog polipeptida P1 s fragmentom F2 navedenog polipeptida P2.

3. Skup polipeptida u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, naznačen time što navedeni polipeptidi P1 i P2 imaju, u odsutnosti navedenog supstrata ili stanice, između sebe konstantu disocijacije KD u rasponu od 10–8 M do 10–2 M, u rasponu od 10–7 M do 10–3 M ili u rasponu od 10–6 M do 10–3 M; i /ili navedeni polipeptidi P1 i P2 imaju, u prisutnosti navedenog supstrata ili stanice, između sebe konstantu disocijacije KD ispod 10–6 M, ispod 10–7 M ispod 10–8 M ili ispod 10–9 M.

4. Skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, naznačen time što je navedeni antigen A1 i/ili navedeni antigen A2 antigen eksprimiran na površini stanica tumora ili na površini stanica preteča stanica tumora.

5. Skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 4, naznačen time što se kombinaciju antigena A1 i antigena A2 samo može naći na stanicama raka, no ne i na stanicama koji nisu stanice raka.

6. Skup polipeptida u skladu s patentnim zahtjevom 5, naznačen time što je kombinacija antigena A1 i antigena A2 specifična za stanice raka kod određenog tipa raka.

7. Skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 6, naznačen time što je navedeni antigen A1 MHC antigen koji je alelna varijanta koju se bira iz skupine koju čine:

HLA-A2, HLA-Cw6, HLA-A1, HLA-A3, HLA-A25, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B35, HLA-B44, HLA-Cw3, HLA-Cw4, i HLA-Cw7; i/ili

navedeni antigen A2 je antigen specifičan za određeni tip stanica ili staničnu liniju koja se bira iz skupine koju čine:

CD45; CD34; CD33; CD138; CD15; CD1a; CD2; CD3; CD4; CD5; CD8; CD20; CD23; CD31; CD43; CD56; CD57; CD68; CD79a; CD146; surfaktantni proteini; synaptofizin; CD56; CD57; nikotinski acetilkolinski receptor; kinaza specifična za mišiće MUSK; naponski kalcijski kanal (P/Q-tipa); naponski kalijski kanal (VGKC); receptor N-metil-D-aspartata (NMDA); TSH; amfifizin; HepPar-1; gangliozid GQ1B, GD3 ili GM1; i glikophorin-A.

8. Skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, naznačen time što se bilo koji od navedenih antigena A1 i A2 bira iz skupine koju čine:

HLA-A2; HLA-Cw6; EpCAM; CD20; CD33; CD38; CD45; Her2; EGFR; CD138; CEA; CD19; PSMA; E-kadherin; Ca-125; Her-2/neu; protein tekućine velike ciste; BCA-225; CA 19-9; CD117; CD30; epitelijski antigen BER-EP4, membrana epitela antigen i antigen vezan uz epitel MOC-31; receptor čimbenika rasta epiderme HER1; receptor čimbenika rasta iz trombocita PDGFR α ; marker povezan s melanomom/Mart 1/Melan-A; CD133; TAG 72; akvaporin-2 i klonotipno protutijelo na površini B-stanice.

9. Skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 8, naznačen time što

(i) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je EpCAM, a drugi je EGFR, HER2/neu, CD10, VEGF-R ili MDR;

(ii) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je MCSP, a drugi je melanoferrin ili EpCAM;

(iii) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je CA125, a drugi je CD227

(iv) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je CD56, a drugi je CD140b ili GD3 gangliozid;

(v) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je EGFR, a drugi je HER2;

(vi) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je PSMA, a drugi je HER2;

- (vii) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je sijalil Lewis, a drugi je EGFR;
- (viii) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je CD44, a drugi je ESA, CD24, CD133, MDR ili CD117;
- (ix) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je CD34, a drugi je CD19, CD79a, CD2, CD7, HLA-DR, CD13, CD117, CD33 ili CD15;
- 5 (x) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je CD33, a drugi je CD19, CD79a, CD2, CD7, HLA-DR, CD13, CD117 ili CD15;
- (xi) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je MUC1, a drugi je CD10, CEA ili CD57;
- (xii) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je CD38, a drugi je CD138;
- (xiii) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je CD 24, a drugi je CD29 ili CD49f;
- 10 (xiv) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je karboanhidraza IX, a drugi je akvaporin-2;
- (xv) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je HLA-A2, a drugi je EpCAM;
- (xvi) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je HLA-A2, a drugi je CD45;
- (xvii) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je HLA-A2, a drugi je EGFR;
- (xviii) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je HLA-A2, a drugi je Her2;
- 15 (xix) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je HLA-A2, a drugi je CEA;
- (xx) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je EpCAM, a drugi je CEA;
- (xxi) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je CD45 ili CD38, a drugi je CD138;
- (xxii) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je EGFR, a drugi je CEA;
- (xxiii) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je Her2, a drugi je CEA; ili
- 20 (xxiv) jedan od navedenih antigena A1 i A2 je CD19, a drugi je klonotipno protutijelo na površini B-stanice.
10. Skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 9, naznačen time što navedeni ciljajući ostatak T1 i/ili T2 sadrži imunoglobulinski modul; ili gdje navedeni ciljajući ostatak T1 i/ili T2 sadrži aptamer ili prirodni ligand navedenog antigena A1 odnosno antigena A2.
- 25 11. Skup polipeptida u skladu s patentnim zahtjevom 10, naznačen time što navedeni ciljajući ostatak T1 sadrži imunoglobulinski modul I1, naznačen time što sadrži VL domenu povezanu s VH domenom ili koji sadrži varijablnu domenu VHH ljaminog protutijela, devinog protutijela ili protutijela morskog psa; i/ili navedeni ciljajući ostatak T2 sadrži imunoglobulinski modul I2, koji sadrži VL domenu povezanu s VH domenom ili koji sadrži varijablnu domenu VHH ljaminog protutijela, devinog protutijela ili protutijela morskog psa.
- 30 12. Skup polipeptida u skladu s patentnim zahtjevom 11, naznačen time što navedeni imunoglobulinski modul I1 sadrži scFv (jednolančani varijantni fragment), Fab ili F(ab')2 protutijela ili kompletno protutijelo; i/ili navedeni imunoglobulinski modul I2 sadrži scFv (jednolančani varijantni fragment), Fab ili F(ab')2 protutijela ili kompletno protutijelo.
- 35 13. Skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3 i 6 do 12, naznačen time što bilo koji od navedenih ciljajućih ostataka T1 i T2 sadrži alergen ili supstrat koji se veže na klonotipno protutijelo na površini B-stanice.
14. Skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 13, naznačen time što je navedena funkcionalna domena F ili sadrži imunoglobulinski modul.
- 40 15. Skup polipeptida u skladu s patentnim zahtjevom 14, naznačen time što je navedena funkcionalna domena F Fv (varijantni fragment) ili scFv (jednolančani varijantni fragment) protutijela.
16. Skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 15, naznačen time što navedeni fragment F1 sadrži VL domenu protutijela protiv CD3, protiv His ili protiv DIG, a navedeni fragment F2 sadrži VH domenu istog protutijela, ili gdje navedeni fragment F1 sadrži VH domenu protutijela protiv CD3 protiv His ili protiv DIG, a navedeni fragment F2 sadrži VL domenu istog protutijela.
- 45 17. Skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 14 do 16, naznačen time što navedeni imunoglobulinski modul sadrži V domena koji se bira iz skupine koju čine:
- (i) V domena protutijela protiv CD3, koja sadrži VL domenu koja sadrži SEQ ID NO: 2 i/ili VH domenu koja sadrži SEQ ID NO: 1;
- (ii) V domena protutijela protiv CD3, koja sadrži VL domenu koja sadrži SEQ ID NO: 4 i/ili VH domenu koja sadrži SEQ ID NO: 3;
- 50 (iii) V domena protutijela protiv CD3, koja sadrži VL domenu koja sadrži SEQ ID NO: 6 i/ili VH domenu koja sadrži SEQ ID NO: 5;
- (iv) V domena protutijela protiv CD3, koja sadrži VL domenu koja sadrži SEQ ID NO: 8 i/ili VH domenu koja sadrži SEQ ID NO: 7;
- 55 (v) V domena protutijela protiv CD3, koja sadrži VL domenu koja sadrži SEQ ID NO: 10 i/ili VH domenu koja sadrži SEQ ID NO: 9; i
- (vi) V domena protutijela protiv His, koja sadrži VL domenu koja sadrži SEQ ID NO: 12 i/ili VH domenu koja sadrži SEQ ID NO: 11;
- (vii) V domena protutijela protiv DIG, koja sadrži VL domenu koja sadrži SEQ ID NO: 14 i/ili VH domenu koja sadrži SEQ ID NO: 30.
- 60 18. Skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 17, naznačen time što bilo koji od polipeptida P1 i P2 je ili sadrži aminokiselinski slijed koji se bira iz skupine koju čine SEQ ID NO: 114-129 i 197.

19. Skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 18, naznačen time što je namijenjen upotrebi u liječenju pacijenta koji boluje od raka i/ili tumora ili, naznačen time što je namijenjen upotrebi u postavljanju dijagnoze kod pacijenta koji boluje od raka i/ili tumora.
- 5 20. Molekula nukleinske kiseline ili skup molekula nukleinskih kiselina, naznačeni time što kodiraju skup polipeptida ili jedan od polipeptida iz skupa polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 18.
21. Molekula nukleinske kiseline ili skup molekula nukleinskih kiselina u skladu s patentnim zahtjevom 20, naznačeni time što sadrže nukleotidni slijed kao što je opisan u bilo kojem od SEQ ID NO: 135-150 i 196.
22. Farmaceutski pripravak, naznačen time što sadrži bilo skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 18 ili molekulu nukleinske kiseline/skup molekula nukleinskih kiselina u skladu s patentnim zahtjevom 20 ili 10 21, gdje navedeni farmaceutski pripravak dodatno sadrži farmaceutski prihvatljiv nosač.
23. Komplet, naznačen time što sadrži skup polipeptida u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-18 ili molekulu nukleinske kiseline ili skup molekula nukleinskih kiselina u skladu s patentnim zahtjevom 20 ili 21.