

(19)



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

(10)

SI/EP 2748201 T1

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201231215**

(51) Int. Cl. (2017.01)

(22) Datum prijave: **21.08.2012**

C07K 16/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

30.03.2018

(96) Evropska patentna prijava:

21.08.2012 EP 12750364.7

(30) Prednostna pravica:

23.08.2011 EP 11178370;

16.05.2012 EP 12168192

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 2013/026833, 28.02.2013

(86) Mednarodna patentna prijava:

21.08.2012 WO PCT/EP2012/066215

(97) Objava evropskega patenta:

EP 2748201 B1, 13.12.2017

(72) Izumitelji: **AST Oliver, CH-8303 Bassersdorf, CH;**
BRUENKER Peter, CH-8335 Hittnau, CH;
FAUTI Tanja, CH-8049 Zuerich, CH;
FREIMOSER-GRUNDSCHOBEN Anne, CH-8050 Zuerich, CH;
NEUMANN Christiane, CH-8166 Niederweningen, CH;
KLEIN Christian, CH-8906 Bonstetten, CH;
MOESSNER Ekkehard, CH-8280 Kreuzlingen, CH;
UMANA Pablo, CH-8832 Wollerau, CH

(73) Imetnik: **Roche Glycart AG,**
Wagistrasse 18, 8952 Schlieren, CH

(74) Zastopnik: **PETOŠEVIĆ d.o.o., Cankarjeva cesta 4, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **BISPECIFIČNE ANTIGEN-VEZAVNE MOLEKULE, KI AKTIVIRAJO T-CELICE**

SI/EP 2748201 T1

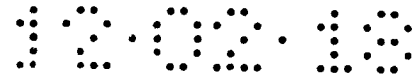
BISPECIFIČNE ANTIGEN-VEZAVNE MOLEKULE, KI AKTIVIRAJO T-CELICE

Patentni zahtevki

1. Bispecifična antigen-vezavna molekula, ki aktivira T-celice in obsega prvi in drugi antigen-vezavni del, od katerih je eden molekula Fab, sposobna specifične vezave na aktivacijski antigen T-celic, druga pa je molekula Fab, sposobna specifične vezave na antigen tarčne celice, in domeno Fc, ki sestoji iz prve in druge podenote, sposobne stabilne asociacije;
pri čemer je prvi antigen-vezavni del križana molekula Fab, pri čemer je zamenjana variabilna ali pa konstantna regija lahke verige Fab in težke verige Fab;

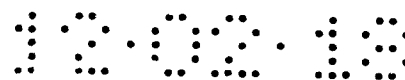
pri čemer sta prvi in drugi antigen-vezavni del kondenzirana en na drugega, po izbiri preko peptidnega povezovalca; in

pri čemer bispecifična antigen-vezavna molekula, ki aktivira T-celice ne obsega več kot en antigen-vezavni del, sposoben specifične povezave na aktivacijski antigen T-celic.
2. Bispecifična antigen-vezavna molekula, ki aktivira T-celice po zahtevku 1, pri čemer je drugi antigen-vezavni del kondenziran pri C-terminalnem koncu težke verige Fab na N-terminalni konec težke verige Fab prvega antigen-vezavnega dela, pri čemer po izbiri
 - i) lahka veriga Fab prvega antigen-vezavnega dela in lahka veriga Fab drugega antigen-vezavnega dela sta kondenzirani ena na drugo, po izbiri preko peptidnega povezovalca; in/ali
 - ii) prvi antigen-vezavni del je kondenziran pri C-terminalnem koncu težke verige Fab na N-terminalni konec prve ali druge podenote domene Fc.
3. Bispecifična antigen-vezavna molekula, ki aktivira T-celice po zahtevku 1, pri

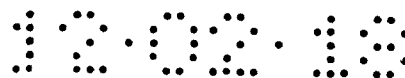


čemer je prvi antigen-vezavni del kondenziran pri C-terminalnem koncu težke verige Fab na N-terminalni konec težke verige Fab drugega antigen-vezavnega dela, pri čemer je po izbiri

- i) lahka veriga Fab prvega antigen-vezavnega dela in lahka veriga Fab drugega antigen-vezavnega dela sta kondenzirani ena na drugo, po izbiri preko peptidnega povezovalca; in/ali
 - ii) pri čemer je drugi antigen-vezavni del kondenziran pri C-terminalnem koncu težke verige Fab na N-terminalni konec prve ali druge podenote domene Fc.
4. Bispecifična antigen-vezavna molekula, ki aktivira T-celice po zahtevku 1, pri čemer je drugi antigen-vezavni del kondenziran pri C-terminalnem koncu lahke verige Fab na N-terminalni konec lahke verige Fab prvega antigen-vezavnega dela, in pri čemer je po izbiri drugi antigen-vezavni del kondenziran pri C-terminalnem koncu težke verige Fab na N-terminalni konec prve ali druge podenote domene Fc.
5. Bispecifična antigen-vezavna molekula, ki aktivira T-celice po katerem koli od zahtevkov od 1 do 4, ki obsega tretji antigen-vezavni del, ki je molekula Fab, sposobna specifične vezave na antigen tarčne celice, pri čemer je po izbiri tretji antigen-vezavni del kondenziran pri C-terminalnem koncu težke verige Fab na N-terminalni konec prve ali druge podenote domene Fc in pri čemer je po izbiri
- i) drugi in tretji antigen-vezavni del vsak kondenziran pri C-terminalnem koncu težke verige Fab na N-terminalni konec ene od podenot domene Fc in je prvi antigen-vezavni del kondenziran pri C-terminalnem koncu težke verige Fab na N-terminalni konec težke verige Fab drugega antigen-vezavnega dela; ali
 - ii) prvi in drugi antigen-vezavni del sta vsak kondenzirana pri C-terminalnem koncu težke verige Fab na N-terminalni konec ene od podenot domene Fc, in drugi antigen-vezavni del je kondenziran pri C-terminalnem koncu težke verige Fab na N-terminalni konec težke verige Fab prvega antigen-vezavnega dela.

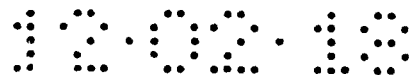


6. Bispecifična antigen-vezavna molekula, ki aktivira T-celice po katerem koli od predhodnih zahtevkov, pri čemer je
- i) bispecifična antigen-vezavna molekula, ki aktivira T-celice kot je definirana v zahtevku 5(i) in pri čemer so drugi in tretji antigen-vezavni del ter domena Fc del imunoglobulinske molekule, zlasti imunoglobulina razreda IgG;
 - ii) domena Fc je IgG, zlasti IgG₁ ali IgG₄, domena Fc;
 - iii) domena Fc je človeška domena Fc; in ali
 - iv) domena Fc obsega modifikacijo, ki izboljšuje povezavo prve in druge podenote domene Fc, pri čemer je po izbiri v domeni CH3 prve podenote domene Fc aminokislinski ostanek zamenjan z aminokislinskim ostankom z večjim volumnom stranske verige, s čimer generira protuberanco v domeni CH3 prve podenote, ki se lahko namesti v vrzel znotraj domene CH3 druge podenote, in v domeni CH3 druge podenote domene Fc je aminokislinski ostanek zamenjan z aminokislinskim ostankom z manjšim volumnom stranske verige, s čimer generira vrzel znotraj domene CH3 druge podenote, znotraj katere se lahko namesti protuberanca domene CH3 prve podenote.
7. Bispecifična antigen-vezavna molekula, ki aktivira T-celice po katerem koli od predhodnih zahtevkov, pri čemer
- i) domena Fc ima manjšo vezavno afiniteto na receptor Fc in/ali manjšo efektorsko funkcijo v primerjavi z naravno domeno Fc IgG1;
 - ii) domena Fc obsega eno ali več aminokislinskih substitucij, kar zmanjšuje vezavo na receptor Fc in/ali efektorsko funkcijo;
 - iii) domena Fc obsega eno ali več aminokislinskih substitucij, kar zmanjšuje vezavo na receptor Fc in/ali efektorsko funkcijo, pri čemer je ena ali več opisanih aminokislinskih substitucij na enem ali več mestih izbrana iz skupin L234, L235 in P329 (številčenje EU); in/ali



(iv) vsaka podenota domene Fc obsega tri aminokislinske substitucije, ki zmanjšujejo vezavo na aktivirajoči receptor Fc in/ali efektorsko funkcijo, pri čemer so opisane aminokislinske substitucije L234A, L235A in P329G (številčenje EU).

8. Bispecifična antigen-vezavna molekula, ki aktivira T-celice po zahtevku 7 pri čemer je
 - i) receptor Fc receptor Fc γ ; ali
 - ii) efektorska funkcija je od protiteles odvisna celično posredovana citotoksičnost (ADCC).
9. Bispecifična antigen-vezavna molekula, ki aktivira T-celice po katerem koli od predhodnih zahtevkov, pri čemer je
 - i) aktivacijski antigen T-celic je CD3; in/ali
 - ii) antigen tarčne celice izbran iz skupine, ki sestoji iz: hondroitin sulfat proteoglikana, povezanega z melanomom (MCSP), receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR), CD19, CD20, CD33, karcinoembrionalnega antigena (CEA) in fibroblaste-aktivirajočega proteina (FAP).
10. Izolirani polinukleotid, ki kodira bispecifično antigen-vezavno molekulo, ki aktivira T-celice po katerem koli od zahtevkov od 1 do 9.
11. Metoda za izdelavo bispecifične antigen-vezavne molekule, ki aktivira T-celice po katerem koli od zahtevkov od 1 do 9, ki obsega korake a) gojenje gostiteljske celice, ki obsega izoliran polinukleotid po zahtevku 10, ali vektorja, ki obsega izoliran polinukleotid po zahtevku 10, pod pogoji, ki so primerni za izražanje bispecifične antigen-vezavne molekule, ki aktivira T-celice in b) odvzem bispecifične antigen-vezavne molekule, ki aktivira T-celice.
12. Farmacevtski sestavek, ki obsega bispecifično antigen-vezavno molekulo, ki aktivira T-celice po katerem koli od zahtevkov od 1 do 9 in farmacevtsko



sprejemljiv nosilec.

13. Bispecifična antigen-vezavna molekula, ki aktivira T-celice po katerem koli od zahtevkov od 1 do 9 ali farmacevtski sestavek po zahtevku 12

i) za uporabo kot zdravilo;

ii) za uporabo pri zdravljenju bolezni posameznika, ki to potrebuje;

iii) za uporabo pri zdravljenju bolezni posameznika, ki to potrebuje, pri čemer je bolezen rak, ali

iv) za uporabo v metodi induciranja lize tarčne celice pri posamezniku, ki obsega dajanje tarčne celice v stik z bispecifično antigen-vezavno molekulo, ki aktivira T-celice v prisotnosti T-celice, pri čemer je tarčna celica tumorska celica.