



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20161401 T1

HR P20161401 T1

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

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 5/08 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 16.12.2016.

(21) Broj predmeta: P20161401T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 26.10.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2010067747
Datum podnošenja međunarodne prijave: 18.11.2010.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 10776753.5
Datum podnošenja europske prijave patenta: 18.11.2010.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2011069799
Datum međunarodne objave: 16.06.2011.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2510002 A1
Datum objave europske prijave patenta: 17.10.2012.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2510002 B1
Datum objave europskog patenta: 24.08.2016.

(31) Broj prve prijave: 09075546

(32) Datum podnošenja prve prijave: 10.12.2009.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, DE

(72) Izumitelji:

Christiane Otto, Monbijouplatz 9, 10178 Berlin, DE
Siegmund Wolf, Gerlindeweg 24, 13505 Berlin, DE
Christoph Freiberg, Nüller Strasse 83, 42115 Wuppertal, DE
Axel Harrenga, Sadowastrasse 17, 42115 Wuppertal, DE
Simone Greven, Am Schneckenacker 45, 41541 Dormagen, DE
Mark Trautwein, Nelkenweg 2, 42489 Wülfrath, DE
Sandra Bruder, Beethovenstrasse 33, 53175 Leverkusen, DE
Andrea Eicker, Ruckes 101, 41238 Mönchengladbach, DE
Andreas Wilmen, Arndtstrasse 5, 50676 Köln, DE
PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma:

NEUTRALIZIRAJUĆA ANTITIJELA PROLAKTIN RECEPTORA I NJIHOVA TERAPEUTSKA UPORABA

HR P20161401 T1

PATENTNI ZAHTEVI

1. Antitijelo 005-C04 ili njihove definirane sazrijele varijante u skladu s tablicom 5 ili njegov fragment koji veže antigene koji antagonizira signalizaciju posredovanu s prolaktinskim receptorom (PRLR) i koje se veže na epitope izvanstanične domene receptora prolaktina i njihove ljudske polimorfne varijante **naznačeno time** da sekvenca amino kiseline izvanstanične domene prolaktin receptora odgovara SEQ ID NO: 70, te sekvenca nukleinske kiseline odgovara SEQ ID NO: 71, pri čemu SEQ ID NO: 6 promjenjivog teškog lanca antitijela 005-C04 odgovara HCDR1, Seq ID NO: 12 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 28 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3, te pri čemu
 - a. SEQ ID NO: 103 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 104 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 136 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 140 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili
 - b. SEQ ID NO: 103 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 105 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 136 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 139 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili
 - c. SEQ ID NO: 6 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 12 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 139 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili
 - d. SEQ ID NO: 6 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 12 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 141 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili
 - e. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 106 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 136 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 138 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili
 - f. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 106 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 136 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 140 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili
 - g. SEQ ID NO: 103 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 108 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 137 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 28 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili
 - h. SEQ ID NO: 6 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 12 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 138 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili
 - i. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 114 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 136 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 28 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili
 - j. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 104 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 136 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 140 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili
 - k. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 111 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 136 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 139 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara; ili
 - l. SEQ ID NO: 103 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 116 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 136 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 140 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara; ili
 - m. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 118 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 136 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 138 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili
 - n. SEQ ID NO: 6 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 12 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 28 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 143 odgovara LCDR3; ili
 - o. SEQ ID NO: 6 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 12 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 28 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 145 odgovara LCDR3; ili
 - p. SEQ ID NO: 6 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 12 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 28 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 144 odgovara LCDR3; ili
 - q. SEQ ID NO: 6 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 12 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 28 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 146 odgovara LCDR3 ili
 - r. SEQ ID NO: 103 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 110 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 136 promjenjivog lakog lanca odgovara

[illegible]

hhh. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 117 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 140 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili

iii. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 129 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 142 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili

jjj. SEQ ID NO: 103 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 104 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 142 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili

kkk. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 107 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 142 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili

111. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 113 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 140 odgovara LCDR2 i Seq IDNO: 33 odgovara LCDR3; ili

mmm. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 131 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 142 odgovara LCDR2 i Seq IDNO: 33 odgovara LCDR3; ili

nnn. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 115 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 136 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 141 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3

ooo. SEQ ID NO: 103 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 119 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 136 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 141 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili

ppp. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 109 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 138 odgovara LCDR2 i Seq IDNO: 33 odgovara LCDR3; ili

qqq. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 121 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 142 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili

rrr. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 126 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 142 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili

sss. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 105 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 141 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3; ili

ttt. SEQ ID NO: 102 promjenjivog teškog lanca odgovara HCDR1, Seq ID NO: 108 odgovara HCDR2 i Seq ID NO: 17 odgovara HCDR3, i Seq ID NO: 23 promjenjivog lakog lanca odgovara LCDR1, Seq ID NO: 138 odgovara LCDR2 i Seq ID NO: 33 odgovara LCDR3.

2. Antitijelo ili fragment koji veže antigen prema zahtjevu 1, **naznačen time** da antitijelo

a. 005-C04 sadrži promjenjivu domenu teškog lanca koja odgovara sekvenci nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 51, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 39, i promjenjivu domenu lakog lanca sa sekvencom nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 57, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 45,

b. 005-C04-10-3 sadrži promjenjivu domenu teškog lanca koja odgovara sekvenci nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 375, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 187 i promjenjivu domenu lakog lanca sa sekvencom nukleinske kiseline u skladu sa SEQ IDNO: 447, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 259,

c. 005-C04-11-5 sadrži promjenjivu domenu teškog lanca koja odgovara sekvenci nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 376, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 188, i promjenjivu domenu lakog lanca sa sekvencom nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 448, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 260,

d. 005-C04-18-10-2 sadrži promjenjivu domenu teškog lanca koja odgovara sekvenci nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 377, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 189, i promjenjivu domenu lakog lanca sa sekvencom nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 449, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 261,

e. 005-C04-18-10-4 sadrži promjenjivu domenu teškog lanca koja odgovara sekvenci nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 378, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 190, i promjenjivu domenu lakog lanca sa sekvencom nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 450, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 262,

f. 005-C04-19-2 sadrži promjenjivu domenu teškog lanca koja odgovara sekvenci nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 379, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 191, i promjenjivu domenu lakog lanca sa sekvencom nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 451, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO:

NO: 325,

qqq. 005-C04-L2-1-40-2 sadrži promjenjivu domenu teškog lanca koja odgovara sekvenci nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 442, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 254, i promjenjivu domenu lakog lanca sa sekvencom nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 514, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 326,

rrr. 005-C04-L2-1-40-7 sadrži promjenjivu domenu teškog lanca koja odgovara sekvenci nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 443, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 255, i promjenjivu domenu lakog lanca sa sekvencom nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 515, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 327,

sss. 005-C04-L2-1-42-0 sadrži promjenjivu domenu teškog lanca koja odgovara sekvenci nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 444, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 256, i promjenjivu domenu lakog lanca sa sekvencom nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 516, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 328,

ttt. 005-C04-L2-1-47-0 sadrži promjenjivu domenu teškog lanca koja odgovara sekvenci nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 445, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 257, i promjenjivu domenu lakog lanca sa sekvencom nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 517, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 329,

uuu. 005-C04-L2-1-48-3 sadrži promjenjivu domenu teškog lanca koja odgovara sekvenci nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 446, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 258, i promjenjivu domenu lakog lanca sa sekvencom nukleinske kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 518, i sekvencu amino kiseline u skladu sa SEQ ID NO: 330.

3. Antitijelo i fragment koji veže antigen prema zahtjevu 1 i 2, **naznačeno time** da se antitijelo sastoji od područja koje veže antigen koje se specifično veže na ili ima visoki afinitet za jednu ili više regija od PRLR, navedena sekvencu amino kiseline je prikazana sa SEQ ID NO: 70 i ljudskim polimorfnim varijantama iz SEQ ID NO: 70, položajem amino kiseline 1 do 210, pri čemu je afinitet barem 30 nM, poželjnije s afinitetom od manje od oko 10 nM, ili čak još poželjnije s afinitetom od manje od 1 nM.
4. Antitijelo prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačeno time** da teški konstantni lanac je modificirani ili nemodificirani IgG1, IgG2, IgG3 ili IgG4.
5. Izolirana sekvencu nukleinske kiseline, **naznačena time** da kodira antitijelo ili fragment koji veže antigen prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4.
6. Ekspresijski vektor, **naznačen time** da sadrži sekvencu nukleinske kiseline prema zahtjevu 5.
7. Stanica domaćin, **naznačena time** da sadrži vektor prema zahtjevu 6 ili molekulu nukleinske kiseline prema zahtjevu 5, pri čemu stanica domaćin je viša eukariotska stanica domaćin, niža eukariotska stanica domaćin, ili prokariotska stanica.
8. Stanica domaćin prema zahtjevu 7, **naznačena time** da viša eukariotska stanica domaćin je stanica sisavca.
9. Stanica domaćin prema zahtjevu 7, **naznačena time** da niža eukariotska stanica domaćin je stanica kvasca.
10. Stanica domaćin prema zahtjevu 7, **naznačena time** da prokariotska stanica je bakterijska stanica.
11. Postupak korištenja stanice domaćina prema bilo kojem od zahtjeva 7 do 10 za proizvodnju antitijela ili fragmenta koji veže antigen, **naznačen time** da sadrži kultiviranje stanice domaćina prema bilo kojem od zahtjeva 7-10 pod pogodnim uvjetima i izdvajanje navedenog antitijela.
12. Antitijelo ili fragment koji veže antigen prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačeno time** da se pročišćava do barem 95% homogenosti po težini.
13. Antitijelo ili fragment koji veže antigen prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačeno time** da je za uporabu kao lijek.
14. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da sadrži antitijelo ili fragment koji veže antigen prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 i farmaceutski prihvatljiv nosač koji sadrži tvari za primanje i pomoćne tvari.
15. Antitijelo ili fragment koji veže antigen prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačeno time** da je za uporabu kao lijek za liječenje i/ili prevenciju endometrioze i adenomioze (endometriosis interna).
16. Antitijelo ili fragment koji veže antigen prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačeno time** da je za uporabu kao lijek za liječenje benigne bolesti dojke i mastalgije.
17. Antitijelo ili fragment koji veže antigen prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačeno time** da je za uporabu kao lijek za inhibiciju laktacije.
18. Antitijelo ili fragment koji veže antigen prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačeno time** da je za uporabu kao lijek za liječenje benigne hiperplazije prostate.
19. Antitijelo ili fragment koji veže antigen prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačeno time** da je za uporabu kao lijek za liječenje od hiper i normoprolaktinemijskog gubitka kose.
20. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 14 koji sadrži PRLR antitijela ili fragment koji veže antigene ili njihove sazrele varijante prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time** da je za uporabu putem parenteralno davanje, pri čemu postupci parenteralne primjene uključuju lokalnu, intraarterijsku, intramuskularnu, potkožnu, intramedularnu, intratekalnu, intraventrikularnu, intravenoznu, intraperitonealnu, intrauterinu, vaginalnu, ili intranazalnu primjenu.

21. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 14 koji sadrži PRLR antitijela ili fragment koji veže antigene ili njihove sazrele varijante prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time** da je za uporabu kao lijek, u kombinaciji s barem jednim drugim sredstvom.