



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20241013 T1

HR P20241013 T1

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

(51) MKP:

A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/28 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
C07K 16/44 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 25.10.2024.

(21) Broj predmeta: P20241013T

(22) Datum podnošenja: 16.04.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2019059856
Datum podnošenja međunarodne prijave: 16.04.2019.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 19723014.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 16.04.2019.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2019201959
Datum međunarodne objave: 24.10.2019.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3781200 A1
Datum objave europske prijave patenta: 24.02.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3781200 B1
Datum objave europskog patenta: 29.05.2024.

(31) Broj prve prijave: 201862658468 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 16.04.2018. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

F. HOFFMANN - LA ROCHE AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH
Christian Klein, c/o Roche Glycart AG, Wagistrasse 10, Schlieren, 8952
Zuerich, CH
Pablo Umaña, c/o Roche Glycart AG, Wagistrasse 10, Schlieren, 8952
Zuerich, CH
Alexander Haas, c/o Roche Diagnostics GmbH, Nonnenwald 2, 82377
Penzberg, DE
Barbara Weiser, c/o Roche Diagnostics GmbH, Nonnenwald 2, 82377
Penzberg, DE
Florian Lipsmeier, c/o F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse
124, 4070 Basel, CH
Guy Georges, c/o Roche Diagnostics GmbH, Nonnenwald 2, 82377
Penzberg, DE
Sebastian Fenn, c/o Roche Diagnostics GmbH, Nonnenwald 2, 82377
Penzberg, DE
Joerg Moelleken, c/o Roche Diagnostics GmbH, Nonnenwald 2, 82377
Penzberg, DE
Felix Bormann, c/o Roche Diagnostics GmbH, Nonnenwald 2, 82377
Penzberg, DE
Daniela Matscheko, c/o Roche Diagnostics GmbH, Nonnenwald 2, 82377
Penzberg, DE
(74) Zastupnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: PROTUTIJELA ZA KELATIRANE RADIONUKLIDE

HR P20241013 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Protutijelo, **naznačeno time, da** sadrži mjesto vezanja antigena specifično za DOTAM-olovni (Pb) kelat, pri čemu navedeno mjesto vezanja antigena sadrži barem:
- 5 a) teški lanac CDR1;
- b) teški lanac CDR2 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu FIGSRGDTYYASWAKG (SEQ ID NO: 2), ili njezinu varijantu koja ima do 1, 2 ili 3 supstitucije u SEQ ID NO: 2, pri čemu ove supstitucije ne uključuju Phe50, Asp56 i Tyr58, i izborno također ne uključuju Gly52 i/ili Arg 54;
- 10 c) teški lanac CDR3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu ERDPYGGGAYPPHL (SEQ ID NO: 3), ili njezinu varijantu koja ima do 1, 2 ili 3 supstitucije u SEQ ID NO: 3, pri čemu ove supstitucije ne uključuju Glu95, Arg96, Asp97, Pro98, i izborno također ne uključuju Ala100C, Tyr100D, i/ili Pro100E i/ili izborno također ne uključuju Tyr99;
- d) laki lanac CDR1 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu QSSHSVYSDNDLA (SEQ ID NO: 4) ili njezinu varijantu koja ima do 1, 2 ili 3 supstitucije u SEQ ID NO: 4, pri čemu ove supstitucije ne uključuju Tyr28 i Asp32;
- 15 e) laki lanac CDR2; i
- f) laki lanac CDR3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu LGGYDDESPTYG (SEQ ID NO: 6) ili njezinu varijantu koja ima do 1, 2 ili 3 supstitucije u SEQ ID NO: 6, pri čemu ove supstitucije ne uključuju Gly91, Tyr92, Asp93, Thr95c i Tyr96,
- 20 pri čemu je numeriranje u skladu s indeksom Kabat.
2. Protutijelo prema patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time, da**:
- a) teški lanac CDR1 sadrži aminokiselinsku sekvencu GFSLSTYSMS (SEQ ID NO: 1) ili njezinu varijantu koja ima do 1, 2 ili 3 supstitucije u SEQ ID NO: 1, izborno konzervativne supstitucije; i/ili
- 25 e) laki lanac CDR2 sadrži aminokiselinsku sekvencu QASKLAS (SEQ ID NO: 5) ili njezinu varijantu koja ima barem 1, 2 ili 3 supstitucije u SEQ ID NO: 5, izborno konzervativne supstitucije.
3. Protutijelo prema patentnom zahtjevu 1 ili patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time, da** mjesto vezanja antigena sadrži barem jednu, dvije, tri, četiri, pet ili šest CDR regija odabranih između:
- a) teškog lanca CDR1 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu GFSLSTYSMS (SEQ ID NO: 1);
- b) teškog lanca CDR2 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu FIGSRGDTYYASWAKG (SEQ ID NO: 2);
- 30 c) teškog lanca CDR3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu ERDPYGGGAYPPHL (SEQ ID NO: 3);
- d) lakog lanca CDR1 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu QSSHSVYSDNDLA (SEQ ID NO: 4);
- e) lakog lanca CDR2 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu QASKLAS (SEQ ID NO: 5); i
- f) lakog lanca CDR3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu LGGYDDESPTYG (SEQ ID NO: 6).
4. Protutijelo prema patentnom zahtjevu 1 ili patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time, da** se mjesto vezanja antigena sastoji od:
- 35 b) teškog lanca CDR2 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu FIGSRGDTYYASWAKG (SEQ ID NO: 2)
- c) teškog lanca CDR3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu ERDPYGGGAYPPHL (SEQ ID NO: 3);
- d) lakog lanca CDR1 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu QSSHSVYSDNDLA (SEQ ID NO: 4); i
- f) lakog lanca CDR3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu LGGYDDESPTYG (SEQ ID NO: 6).
- 40 5. Protutijelo prema patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time, da** se mjesto vezanja antigena sastoji od:
- a) teškog lanca CDR1 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu GFSLSTYSMS (SEQ ID NO: 1);
- b) teškog lanca CDR2 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu FIGSRGDTYYASWAKG (SEQ ID NO: 2);
- c) teškog lanca CDR3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu ERDPYGGGAYPPHL (SEQ ID NO: 3);
- d) lakog lanca CDR1 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu QSSHSVYSDNDLA (SEQ ID NO: 4);
- 45 e) lakog lanca CDR2 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu QASKLAS (SEQ ID NO: 5); i
- f) lakog lanca CDR3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu LGGYDDESPTYG (SEQ ID NO: 6).
6. Protutijelo prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time, da** je ljudsko, kimerično ili humanizirano.
7. Protutijelo prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time, da**
- 50 i) mjesto vezanja antigena uključuje varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu odabranu iz skupine koju čine SEQ ID NO: 7 i SEQ ID NO: 9, ili njezinu varijantu koja sadrži aminokiselinsku sekvencu koja je barem 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ili 99% identična sa SEQ ID NO: 7 ili SEQ ID NO: 9; i/ili

- ii) mjesto vezanja antigena uključuje varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu odabranu iz skupine koju čine SEQ ID NO: 8 i SEQ ID NO: 10, ili njezinu varijantu koja sadrži aminokiselinsku sekvencu koja je barem 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ili 99% identična sa SEQ ID NO: 8 ili 10.
8. Protutijelo prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time, da**
- 5 i) mjesto vezanja antigena uključuje varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu sa SEQ ID NO: 7 i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu sa SEQ ID NO: 8; ili
- ii) mjesto vezanja antigena uključuje varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu sa SEQ ID NO: 9 i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu sa SEQ ID NO: 10.
9. Protutijelo prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time, da** se mjesto vezanja antigena veže na Pb-DOTAM kelat s vrijednošću K_d od 100 pM, 50 pM, 20 pM, 10 pM, 5 pM, 1 pM ili manjom, kako je izmjereno testom KinExA (kinetičko isključenje).
10. Protutijelo prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time, da** se mjesto vezanja antigena veže na Pb-DOTAM kelat i na Bi-DOTAM kelat, i pri čemu je omjer vrijednosti K_d za Bi-DOTAM kelat/Pb-DOTAM kelat u rasponu od 0,1-10 ili 1-10, kako je izmjereno testom KinExA (kinetičko isključenje).
- 15 11. Protutijelo prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time, da** je cijelo protutijelo, ili je fragment protutijela odabran iz skupine koju čine Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, dijatijelo, linearno protutijelo ili jednolančana molekula protutijela.
12. Protutijelo prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time, da** je protutijelo vezano na dio koji se specifično veže na ciljni antigen.
- 20 13. Protutijelo prema patentnom zahtjevu 12, **naznačeno time, da** je ciljni antigen tumor-specifični antigen.
14. Protutijelo prema patentnom zahtjevu 12 ili 13, **naznačeno time, da** je ono multispecifično ili bispecifično protutijelo.
15. Multispecifično ili bispecifično protutijelo prema patentnom zahtjevu 14, **naznačeno time, da** je tumor-specifični antigen odabran iz skupine koju čine CEA, HER2 i CD20.
- 25 16. Multispecifično ili bispecifično protutijelo prema patentnom zahtjevu 14 ili 15, **naznačeno time, da** multispecifično ili bispecifično protutijelo sadrži barem jedno mjesto vezanja antigena specifično za Pb-DOTAM kelat i barem jedno mjesto vezanja antigena specifično za CEA, i pri čemu mjesto vezanja antigena specifično za CEA uključuje teški lanac koji sadrži barem jedan, dva ili tri teška lanca CDR regija: pri čemu:
- 30 a) teški lanac CDR1 sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 11;
- b) teški lanac CDR2 sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 12;
- c) teški lanac CDR3 sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 13;
- i/ili mjesto vezanja antigena specifično za CEA uključuje laki lanac koji sadrži barem jedan, dva ili tri laka lanca CDR regija: pri čemu:
- 35 d) laki lanac CDR1 sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 14;
- e) laki lanac CDR2 sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 15;
- f) laki lanac CDR3 sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 16.
17. Multispecifično ili bispecifično protutijelo prema patentnom zahtjevu 14 ili 15, **naznačeno time, da** multispecifično ili bispecifično protutijelo sadrži barem jedno mjesto vezanja antigena specifično za Pb-DOTAM kelat i barem jedno mjesto vezanja antigena specifično za CEA, i pri čemu mjesto vezanja antigena specifično za CEA uključuje
- 40 i) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 17, ili njezinu varijantu koja sadrži aminokiselinsku sekvencu koja je barem 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ili 99% identična sa SEQ ID NO: 17; i/ili
- ii) varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 18, ili njezinu varijantu koja sadrži aminokiselinsku sekvencu koja je barem 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ili 99% identična sa SEQ ID NO: 18.
- 45 18. Multispecifično ili bispecifično protutijelo prema patentnom zahtjevu 14 ili patentnom zahtjevu 15, **naznačeno time, da** multispecifično ili bispecifično protutijelo sadrži barem jedno mjesto vezanja antigena specifično za Pb-DOTAM kelat i barem jedno mjesto vezanja antigena specifično za HER2, i pri čemu mjesto vezanja antigena specifično za HER2 sadrži barem jednu, dvije, tri, četiri, pet ili šest CDR regija odabranih između (a) CDR-H1 koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 28; (b) CDR-H2 koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 29; (c) CDR-H3 koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 30; (d) CDR-L1 koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 31; (e) CDR-L2 koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 32; i (f) CDR-L3 koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 33.
- 50 19. Multispecifično ili bispecifično protutijelo prema patentnom zahtjevu 14 ili patentnom zahtjevu 15, **naznačeno time, da** multispecifično ili bispecifično protutijelo sadrži barem jedno mjesto vezanja antigena specifično za Pb-DOTAM kelat i barem jedno mjesto vezanja antigena specifično za HER2, i pri čemu mjesto vezanja antigena specifično za HER2 uključuje
- 55 i) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 34, ili njezinu varijantu koja sadrži aminokiselinsku sekvencu koja je barem 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ili 99% identična sa SEQ ID NO: 34; i/ili
- 60

- ii) varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 35, ili njezinu varijantu koja sadrži aminokiselinsku sekvencu koja je barem 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ili 99% identična sa SEQ ID NO: 35.
20. Multispecifično ili bispecifično protutijelo prema patentnom zahtjevu 14 ili patentnom zahtjevu 15, **naznačeno time, da** multispecifično ili bispecifično protutijelo sadrži barem jedno mjesto vezanja antigena specifično za Pb-DOTAM kelat i barem jedno mjesto vezanja antigena specifično za CD20, i pri čemu mjesto vezanja antigena specifično za CD20 sadrži barem jednu, dvije, tri, četiri, pet ili šest CDR regija odabranih između (a) CDR-H1 koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 39; (b) CDR-H2 koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 40; (c) CDR-H3 koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 41; (d) CDR-L1 koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 42; (e) CDR-L2 koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 43; i (f) CDR-L3 koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 44.
21. Multispecifično ili bispecifično protutijelo prema patentnom zahtjevu 14, **naznačeno time, da** multispecifično ili bispecifično protutijelo sadrži barem jedno mjesto vezanja antigena specifično za Pb-DOTAM kelat i barem jedno mjesto vezanja antigena specifično za CD20, i pri čemu mjesto vezanja antigena specifično za CD20 uključuje
- 15 i) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 45, ili njezinu varijantu koja sadrži aminokiselinsku sekvencu koja je barem 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ili 99% identična sa SEQ ID NO: 45; i/ili
- ii) varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 46, ili njezinu varijantu koja sadrži aminokiselinsku sekvencu koja je barem 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ili 99% identična sa SEQ ID NO: 46.
22. Multispecifično ili bispecifično protutijelo prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 14 do 21, **naznačeno time, da** sadrži Fc regiju.
23. Multispecifično ili bispecifično protutijelo prema patentnom zahtjevu 22, **naznačeno time, da** je Fc regija modificirana za smanjenje efektorske funkcije, izborno supstitucijom jednog ili više ostataka Fc regije 234, 235, 238, 265, 269, 270, 297, 327 i/ili 329.
24. Multispecifično ili bispecifično protutijelo prema patentnom zahtjevu 22 ili 23, **naznačeno time, da** sadrži:
- i) protutijelo pune duljine koje sadrži mjesto vezanja antigena za prvi antigen; i
- ii) barem drugu varijabilnu domenu teškog lanca i drugu varijabilnu domenu lakog lanca koje zajedno formiraju mjesto vezanja antigena za drugi antigen,
- 30 pri čemu je prvi ili drugi antigen Pb-DOTAM kelat, a preostali je ciljni antigen, pri čemu je izborno prvi antigen ciljni antigen, a drugi antigen je Pb-DOTAM kelat.
25. Multispecifično ili bispecifično protutijelo prema patentnom zahtjevu 24, **naznačeno time, da** sadrži protutijelo pune duljine koje sadrži mjesto vezanja antigena za prvi antigen, pri čemu je N- ili C-kraj jednog od teških lanaca vezan preko polipeptidnog linkera na prvi polipeptid i pri čemu se prvi polipeptid povezuje s drugim polipeptidom da formira Fab ili unakrsni Fab koji sadrži mjesto vezanja za drugi antigen.
- 35 26. Multispecifično ili bispecifično protutijelo prema patentnom zahtjevu 25, **naznačeno time, da** sadrži:
- i) prvi polipeptid koji se sastoji od VH domene i CH1 domene, koji je povezan s drugim polipeptidom koji se sastoji od VL i CL domene; ili
- ii) prvi polipeptid koji se sastoji od VL domene i CH1 domene, koji je povezan s drugim polipeptidom koji se sastoji od VH i CL domene; ili
- 40 iii) prvi polipeptid koji se sastoji od VH domene i CL domene, koji je povezan s drugim polipeptidom koji se sastoji od VL i CH1 domene;
- tako da prvi i drugi polipeptid zajedno formiraju mjesto vezanja antigena za drugi antigen.
27. Multispecifično ili bispecifično protutijelo prema patentnom zahtjevu 26, **naznačeno time, da** sadrži protutijelo pune duljine koje sadrži mjesto vezanja antigena za prvi antigen, pri čemu je C-kraj jednog od teških lanaca vezan preko polipeptidnog linkera na prvi polipeptid koji se sastoji od VL domene i CH1 domene, koji je povezan s drugim polipeptidom koji se sastoji od VH i CL domene.
28. Izolirani polinukleotid ili izolirani skup polinukleotida, **naznačen time, da** kodira protutijelo prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva.
- 50 29. Ekspresijski vektor ili skup ekspresijskih vektora, **naznačen time, da** sadrži polinukleotid ili skup polinukleotida prema patentnom zahtjevu 28.
30. Prokariotska ili eukariotska stanica domaćina, **naznačena time, da** sadrži izolirani polinukleotid ili izolirani skup polinukleotida prema patentnom zahtjevu 28, izborno sadrži vektor ili skup vektora prema patentnom zahtjevu 29.
31. Postupak za proizvodnju protutijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 27, **naznačen time, da** obuhvaća ekspresiju protutijela iz stanice domaćina prema patentnom zahtjevu 30.
- 55