



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20140172 T1

HR P20140172 T1

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

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 28.03.2014.

(21) Broj predmeta: P20140172T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 25.02.2014.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2007069889
Datum podnošenja međunarodne prijave: 29.05.2007.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 07797844.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 29.05.2007.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2007140371
Datum međunarodne objave: 06.12.2007.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2032606 A2
Datum objave europske prijave patenta: 11.03.2009.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2032606 B1
Datum objave europskog patenta: 27.11.2013.

(31) Broj prve prijave: 809328 P
908941 P
911829 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 30.05.2006.
29.03.2007.
13.04.2007.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US
US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, 94080-4990 CA, US
Allen J. Ebens Jr., 1932 Arroyo Avenue, San Carlos, 94070 CA, US
Alane M. Gray, 122 Kestrel Court, Brisbane, 94005 CA, US
Wei-Ching Liang, 840 Sea Spray Lane, 112, Foster City, 94404 CA, US
Yan Wu, 1160 Blythe Street, Foster City, 94404 CA, US
Shang-Fan Yu, 1103 Sandalwood Lane, Milpitas, 95035 CA, US

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

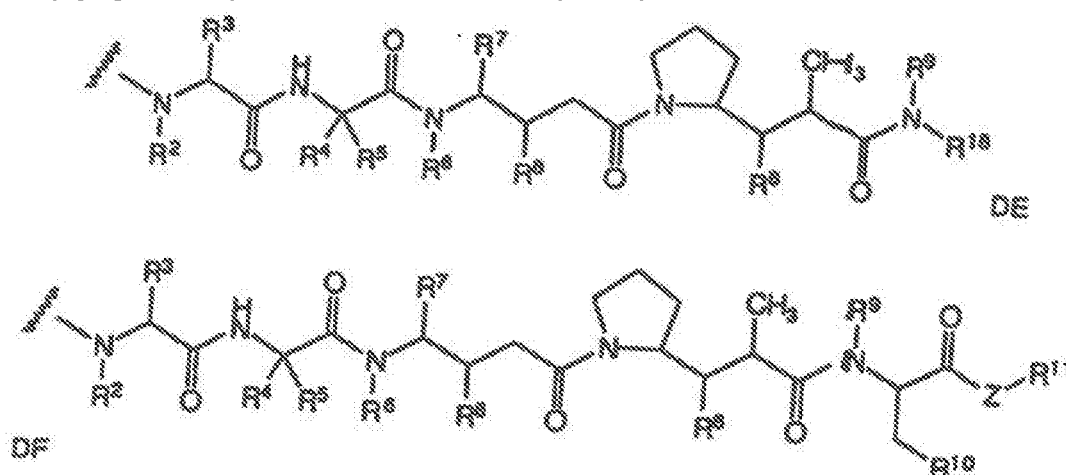
(54) Naziv izuma:

PROTUTIJELA I IMUNOKONJUGATI KAO I NJIHOVE UPORABE

HR P20140172 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

- 5 1. Imunokonjugat, **naznačen time**, da obuhvaća monoklonsko protutijelo ili njegov fragment koji se veže na CD22 i kovalentno je priključen na citotoksično sredstvo, pri čemu protutijelo sadrži varijabilnu domenu jakog lanca, koja ima aminokiselinsku sekvencu od SEQ ID NO: 16 i varijabilnu domenu slabog lanca, koja ima aminokiselinsku sekvencu od SEQ ID NO: 18.
2. Imunokonjugat prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da protutijelo obuhvaća:
 - 10 (i) jaki lanac koji ima identitet sekvence barem 90% od aminokiselinske sekvence od SEQ ID NO:88, i/ili
 - (ii) slabi lanac koji ima identitet sekvence barem 90% od aminokiselinske sekvence od SEQ ID NO:87.
3. Imunokonjugat prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 2, **naznačen time**, da CD22 je CD22 od sisavca.
4. Imunokonjugat prema zahtjevu 3, **naznačen time**, da CD22 je ljudski CD22.
5. Imunokonjugat prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 2, **naznačen time**, da se protutijelo veže na epitop unutar područja od CD22 aminokiseline 22-240 od SEQ ID NO:27.
6. Imunokonjugat prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, **naznačen time**, da protutijelo je fragment protutijela odabran od sljedećih: Fab-fragment, Fab'-SH-fragment, Fv-fragment, scFv-fragment ili (Fab')₂-fragment.
7. Imunokonjugat prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, **naznačen time**, da citotoksično sredstvo je odabrano od sljedećih: toksin, kemoterapeutsko sredstvo, dio lijeka, antibiotik, radioaktivni izotop i nukleolitički enzim.
- 20 8. Imunokonjugat prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7, **naznačen time**, da imunokonjugat ima formulu Ab-(L-D)_p, pri čemu:
 - (a) Ab je protutijelo kao što je definirano prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6;
 - (b) L je poveznica;
 - (c) D je dio lijeka.
- 25 9. Imunokonjugat prema zahtjevu 8, **naznačen time**, da:
 - (i) L je odabran od sljedećih: 6-maleimidokaproil (MC), maleimidopropanoil (MP), valin-citrulin (val-cit ili vc), alanin-fenilalanin (ala-phe), p-aminobenziloksikarbonil (PAB), N-sukcinimidil-4-(2-piridiltio)pentanoat (SPP), N-sukcinimidil-4-(N-maleimidometil)cikloheksan-1-karboksilat (SMCC) i N-sukcinimidil-(4-jodo-acetil)aminobenzoat (SIAB);
 - 30 (ii) poveznica je priključena na protutijelo preko tiol-skupine na protutijelu;
 - (iii) poveznica se može cijepati pomoću proteaze;
 - (iv) poveznica sadrži valin-citrulin (val-ct ili vc) dipeptid;
 - (v) poveznica sadrži p-aminobenzil-jedinicu, koja je opsijski p-aminobenziloksikarbonil (PAB);
 - (vi) poveznica sadrži 6-maleimidokaproil (MC); ili
 - 35 (vii) poveznica sadrži 6-maleimidokaproil (MC); valin-citrulin (val-cit ili vc) dipeptid i p-aminobenziloksikarbonil (PAB);
10. Imunokonjugat prema zahtjevu 8, **naznačen time**, da je D odabran između auristatina i dolostatina.
11. Imunokonjugat prema zahtjevu 10, **naznačen time**, da D je dio lijeka formule DE ili DF:



- 40 i da pritom svaki od R² i R⁶ je metil, svaki od R³ i R⁴ je izopropil, R⁷ je sek-butil, svaki R⁸ je neovisno odabran između CH₃, O-CH₃, OH i H; R⁹ je H; R¹⁰ je aril; Z je -O- ili -NH-; R¹¹ je H, C₁-C₈-alkil ili -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃; i R¹⁸ je -C(R⁸)₂-C(R⁸)₂-aril; i
- (d) p je u rasponu od oko 1 do 8.
12. Imunokonjugat prema zahtjevu 11, **naznačen time**, da lijek odabran od MMAE i MM AF.
- 45 13. Imunokonjugat prema zahtjevu 8, **naznačen time**, da imunokonjugat ima formulu Ab-(L-MMAE)_p,

pri čemu L je poveznica i p je u rasponu od 2 do 5, ili ima formulu



5

pri čemu L je poveznica i p je u rasponu od 2 do 5.

14. Imunokonjugat prema zahtjevu 13, **naznačen time**, da L sadrži val-cit (vc), MC, PAB, MC-PAB ili MC-vc-PAB.

15. Imunokonjugat prema zahtjevu 8 ili 14, **naznačen time**, da L je MC-vc-PAB; i D je MMAE ili MM AF.

10 16. Imunokonjugat prema zahtjevu 8, **naznačen time**, da D je majtansinoid.

17. Imunokonjugat prema zahtjevu 16, **naznačen time**, da je D odabran od DM1, DM3 i DM4.

18. Imunokonjugat prema zahtjevu 17, **naznačen time**, da:

(i) L je odabran od sljedećih: N-sukcinimidil-4-(2-piridiltio)pentanoat (SPP), N-sukcinimidil-4-(N-maleimidometil)cikloheksan-1-karboksilat (SMCC) i N-sukcinimidil-(4-jodo-acetil) aminobenzoat (SIAB);

15 (ii) poveznica je priključena na protutijelo preko tiol-skupine na protutijelu;

(iii) poveznica sadrži SPP;

(iv) poveznica sadrži SMCC; ili

(v) p je od 2 do 4 ili od 3 do 4.

19. Farmaceutski sastav, **naznačen time**, da obuhvaća imunokonjugat prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 18 i farmaceutski prihvatljiv nosač.

20. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 19, **naznačen time**, da se upotrebljava u postupku liječenja proliferativnog poremećaja B-stanice.

21. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 19, **naznačen time**, da se upotrebljava prema zahtjevu 20, pri čemu je proliferativni poremećaj B-stanice odabran između sljedećih: limfom, non-Hodgkin limfom (NHL), agresivni NHL, recidivni agresivni NHL, recidivni indolentni NHL, refrakcijski NHL, refrakcijski indolentni NHL, kronična limfocitna leukemija (CLL), limfocitni limfom malih stanica, leukemija, leukemija kosmatih stanica (HCL), akutna limfocitna leukemija (ALL), limfom pokrivenih stanica.

22. Postupak in vitro inhibicije proliferacije B-stanica, **naznačen time**, da obuhvaća izlaganje stanice spomenutom imunokonjugatu pod uvjetima koji dopuštaju vezanje imunokonjugata na CD22.

30 23. Imunokonjugat prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 18, **naznačen time**, da se upotrebljava prema zahtjevu 22, pri čemu je proliferacija B-stanice povezana s poremećajem odabranim između sljedećih: limfom, non-Hodgkin limfom (NHL), agresivni NHL, recidivni agresivni NHL, recidivni indolentni NHL, refrakcijski NHL, refrakcijski indolentni NHL, kronična limfocitna leukemija (CLL), limfocitni limfom malih stanica, leukemija, leukemija kosmatih stanica (HCL), akutna limfocitna leukemija (ALL), limfom pokrivenih stanica.