



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20240230 T1

HR P20240230 T1

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

(51) MKP:
C07K 16/46 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 26.04.2024.

(21) Broj predmeta: P20240230T

(22) Datum podnošenja: 11.10.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 18167907.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 11.10.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3418306 A1
Datum objave europske prijave patenta: 26.12.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3418306 B1
Datum objave europskog patenta: 06.12.2023.

(31) Broj prve prijave: 201161545863 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 11.10.2011. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201161546503 P 12.10.2011. US
201161560704 P 16.11.2011. US
201261676837 P 27.07.2012. US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 12778018.7 11.10.2012.

(73) Nositelj patenta:

**F. HOFFMANN - LA ROCHE AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH
Glen Giese, c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, CA
94080, US**

(72) Izumitelji:

**Josefine Persson, c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco,
CA 94080, US**

**Ambrose Williams, c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San
Francisco, CA 94080, US**

**Amy Lim, c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, CA
94080, US**

**Justin Scheer, c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, CA
94080, US**

(74) Zastupnik:

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

(54) Naziv izuma: **POBOLJŠANI SKLOP BISPECIFIČNIH PROTUTIJELA**

HR P20240230 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Postupak za proizvodnju bispecifičnog protutijela, **naznačen time, da** navedeni postupak uključuje:
 - a) Dobivanje prvog polu-protutijela pročišćenog upotrebom proteina A;
 - 5 b) Dobivanje drugog polu-protutijela pročišćenog upotrebom proteina A, pri čemu drugo polu-protutijelo ima drugačiju specifičnost vezanja antigena od prvog polu-protutijela;
 - c) Regulaciju pH vrijednosti svakog polu-protutijela na vrijednost između 4 i 9;
 - d) Miješanje prvog i drugog polu-protutijela kako bi se dobila smjesa sklopova,
 - 10 e) Dodavanje molarnog suviška slabog reducensa u smjesu sklopova, pri čemu se slabi reducens dodaje u 50 do 400 puta molarnom suvišku i pri čemu je slabi reducens GSH; i
 - f) inkubiranje smjese sklopova kako bi se formiralo bispecifično protutijelo koje sadrži prvo i drugo polu-protutijelo.
2. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** prvo polu-protutijelo sadrži VL domenu, CL domenu, VH domenu, CH1 domenu, zglobnu domenu, CH2 domenu i CH3 domenu.
- 15 3. Postupak prema patentnom zahtjevu 2, **naznačen time, da** je polu-protutijelo jedan lanac polipeptida koji dalje sadrži lanac, pri čemu su navedene domene smještene u odnosu jedna na drugu u smjeru „N-kraj prema C-kraju“ na sljedeći način: VL-CL-lanac-VH-CH1-zglob-CH2-CH3.
4. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time, da** prvo polu-protutijelo i drugo polu-protutijelo sadrže domenu heteromultimerizacije.
- 20 5. Postupak prema patentnom zahtjevu 4, **naznačen time, da** se domena heteromultimerizacije sastoji od drške, otvora, leucinskog zatvarača, uvijene zavojnice ili polarnog aminokiselinskog ostatka koji može formirati elektrostatsku interakciju, ili njihove kombinacije.
6. Postupak prema patentnom zahtjevu 5, **naznačen time, da** prvo polu-protutijelo obuhvaća dršku, a drugo polu-protutijelo obuhvaća otvor.
- 25 7. Postupak prema patentnom zahtjevu 6, **naznačen time, da** polu-protutijelo u obliku drške sadrži T366W supstituciju, a polu-protutijelo u obliku otvora sadrži supstitucije T366S/L368A/Y407V.
8. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačen time, da** nadalje uključuje dodavanje L-arginina do konačne koncentracije između 20 mM do 1M prije regulacije pH vrijednosti.
9. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 8, **naznačen time, da** nadalje uključuje inkubiranje smjese sklopova na temperaturi između 15°C i 39°C u trajanju od barem 30 minuta.
- 30 10. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 9, **naznačen time, da** smjesa sklopova u koraku f ima potencijal oksidacije između -200 do -600 mV, poželjnije između -300 do -500 mV, a najpoželjnije od -400 mV.
11. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 10, **naznačen time, da** se GSH dodaje u 50-200 puta molarnom pristupu.
- 35 12. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11, **naznačen time, da** se inkubiranje smjese sklopova vrši na temperaturi između 15°C i 39°C u prisutnosti polivinilpirolidona (PVP).
13. Postupak prema patentnom zahtjevu 12, **naznačen time, da** se histidin dodaje prije od, istovremeno s, ili nakon PVP-a.
14. Postupak prema patentnom zahtjevu 12 ili 13, **naznačen time, da** se PVP dodaje do 40% (m/v).