



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2321352 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.03.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.01.06
(86)	European Application Nr.	09790582.2
(86)	European Filing Date	2009.07.17
(87)	The European Application's Publication Date	2011.05.18
(30)	Priority	2008.07.18, US, 82078 P 2009.03.20, US, 162121 P
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	AL; BA; RS
(73)	Proprietor	Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA Domantis Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Storbritannia
(72)	Inventor	MCKINNON, Murray, 17 Canal Run West, Washington Crossing, PA 18977, USA NADLER, Steven, G., 164 Neil Court, Princeton, NJ 08540, USA SUCHARD, Suzanne, J., 621 Foulkston Road, Wilmington, DE 19803, USA CLASSON, Brendan, c/o Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543, USA HOLMES, Steve, c/o Domantis Limited 315 Cambridge Science Park, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WG, Storbritannia IGNATOVICH, Olga, c/o Domantis Limited 315 Cambridge Science Park, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WG, Storbritannia PLUMMER, Christopher, c/o Domantis Limited 315 Cambridge Science Park, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WG, Storbritannia GRANT, Steve, c/o Domantis Limited 315 Cambridge Science Park, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WG, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **COMPOSITIONS MONOVALENT FOR CD28 BINDING AND METHODS OF USE**

(56) References
Cited:

TAN P ET AL: "Humanization of an anti-CD28 antibody using germline human antibody sequences" BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 96, no. 11 PART 1, 1 November 2000 (2000-11-01), page 31A, XP002177441 ISSN: 0006-4971, CHAPMAN ANDREW P: "PEGylated antibodies and antibody fragments for improved therapy: A review" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 54, no. 4, 17 June 2002 (2002-06-17), pages 531-545, XP002300924 ISSN: 0169-409X, STUART RODNEY W ET AL: "Targeting T cell costimulation in autoimmune disease." EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS JUN 2002, vol. 6, no. 3, June 2002 (2002-06), pages 275-289, XP009125144 ISSN: 1744-7631, EP-A- 1 736 484, WO-A-2008/071447, US-A1- 2002 006 403, US-A1- 2005 244 416, US-A1- 2008 038 273, US-A1- 2008 095 774, VANHOVE B ET AL: "Selective blockade of CD28 and not CTLA-4 with a single-chain Fv-alpha1-antitrypsin fusion antibody" BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 102, no. 2, 15 July 2003 (2003-07-15), pages 564-570, XP002334754 ISSN: 0006-4971, GUILLONNEAU CAROLE ET AL: "Anti-CD28 antibodies modify regulatory mechanisms and reinforce tolerance in CD40lg-treated heart allograft recipients" JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 179, no. 12, December 2007 (2007-12), pages 8164-8171, XP002553613 ISSN: 0022-1767, JANG MEI-SHIANG ET AL: "A blocking Anti-CD28-specific antibody induces long-term heart allograft survival by suppression of the PKC theta-JNK signal pathway" TRANSPLANTATION, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 85, no. 7, 15 April 2008 (2008-04-15), pages 1051-1055, XP009106683 ISSN: 0041-1337, HOLT L J ET AL: "Domain antibodies: proteins for therapy" TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, no. 11, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 484-490, XP004467495 ISSN: 0167-7799, ARBABI GHAIROUDI M ET AL: "Selection and identification of single domain antibody fragments from camel heavy-chain antibodies" FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 414, no. 3, 15 September 1997 (1997-09-15), pages 521-526, XP004261105 ISSN: 0014-5793, MUYLDERMANS S: "Single domain camel antibodies: current status" REVIEWS IN MOLECULAR BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 74, no. 4, 1 June 2001 (2001-06-01), pages 277-302, XP001057480 ISSN: 1389-0352, GROSSE-HOVEST L ET AL: "A recombinant bispecific single-chain antibody induces targeted, supra-agonistic CD28- stimulation and tumor cell killing" EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WILEY - V C H VERLAG GMBH & CO. KGAA, DE, vol. 33, no. 5, 20 May 2003 (2003-05-20), pages 1334-1340, XP002250206 ISSN: 0014-2980

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

- 5 **1.** Et enkelt immunglobulin-variabelt domeneantistoff som bindes til CD28 og omfatter aminosyrer som har sekvensen angitt i SEQ ID NO: 543 (1h-239-891; D70C).
- 10 **2.** Enkelt immunglobulin-variabelt domeneantistoff ifølge krav 1, som er formatert for å øke sin *in vivo* halveringstid.
- 3.** Enkelt immunglobulin-variabelt domeneantistoff ifølge krav 2, hvor formateringen omfatter å koble det ene immunglobulin-variable domeneantistoffet til polyetylen-glykol (PEG) med en PEGyleringsreaksjon.
- 15 **4.** Enkelt immunglobulin-variabelt domeneantistoff ifølge krav 3, hvor PEG er bundet via en cystein- eller lysin-rest; eller hvor PEG er omtrent 10 til omtrent 50 kD; eller hvor det ene immunglobulin-variable domeneantistoffet har en hydrodynamisk størrelse på minst 24 kD; eller hvor det ene immunglobulin-variable domeneantistoffet har en hydrodynamisk størrelse på minst omtrent 200 kD; eller hvor det ene immun-
20 globulin-variable domeneantistoffet har en t_{α} halveringstid på omtrent 15 sekunder til omtrent 12 timer; eller hvor det ene immunglobulin-variable domeneantistoffet har en t_{β} halveringstid på omtrent 12 timer til omtrent 744 timer.
- 25 **5.** Enkelt immunglobulin-variabelt domeneantistoff ifølge krav 3, hvor det ene immunglobulin-variable domeneantistoffet er kjedet til et 40 kDa-forgrenet PEG.
- 6.** Enkelt immunglobulin-variabelt domeneantistoff ifølge krav 3, hvor det ene immunglobulin-variable domeneantistoffet er kjedet til et 40 kDa-lineært PEG.
- 30 **7.** En dobbel spesifikk ligand som omfatter et enkelt immunglobulin-variabelt domeneantistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, og et enkelt variabelt domene som har en bindingsaktivitet til et annet antigen enn CD28.
- 35 **8.** Dobbelt spesifikk ligand som angitt i krav 7, hvor det andre antigenet er et antigen-presenterende celle-overflateantigen eller et T-celle-overflateantigen; eller hvor det andre antigenet er et cytokin.

- 9.** En nukleinsyre som koder for et enkelt immunglobulin-variabelt domeneantistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 2, eller en dobbel spesifikk ligand som angitt i krav 7 eller 8.
- 5 **10.** Enkelt immunglobulin-variabelt domeneantistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller en dobbel spesifikk ligand som angitt i krav 7 eller 8, for anvendelse ved behandling av en pasient, hvor pasienten har, eller har risiko for å ha, en immunsykdom.
- 10 **11.** Enkelt immunglobulin-variabelt domeneantistoff eller dobbel spesifikk ligand for anvendelse i henhold til krav 10, hvor immunsykdommen er en autoimmun sykdom eller en transplantat-relatert sykdom.
- 15 **12.** Enkelt immunglobulin-variabelt domeneantistoff eller dobbel spesifikk ligand for anvendelse ifølge krav 11, hvor nevnte transplantat-relaterte sykdom er valgt fra gruppen bestående av allograft-avvisning, xenografttransplantat-avvisning og transplantat-mot-vert-sykdom; eller hvor nevnte autoimmune sykdom er valgt fra gruppen bestående av: systemisk lupus erytematose, multippel sklerose, reumatoid artritt, diabetes, psoriasis, skleroderma, Sjøgrens syndrom, aterosklerose,
20 inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.
- 13.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av et enkelt immunglobulin-variabelt domeneantistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller dobbel spesifikk ligand som angitt i krav 7 eller 8, og en farmasøytisk
25 akseptabel bærer.
- 14.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13, videre omfattende et immun-
undertrykkende/immunmodulerende og/eller anti-inflammatorisk middel.