



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2358746 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07K 14/47 (2006.01)**  
**A61K 38/00 (2006.01)**  
**A61K 47/60 (2017.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(45) Translation Published 2021.02.22

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.09.16

(86) European Application Nr. 09756279.7

(86) European Filing Date 2009.11.03

(87) The European Application's Publication Date 2011.08.24

(30) Priority 2008.11.03, EP, 08168166

(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

(73) Proprietor Molecular Partners AG, Wagistrasse 14, 8952 Schlieren, Sveits

(72) Inventor BINZ, Hans Kaspar, Lüssirainstrasse 52, 6300 Zug, Sveits  
FORRER, Patrik, Unterfeld 6, 6422 Steinen, Sveits  
STUMPP, Michael Tobias, Chratzstrasse 6, 8954 Geroldswil, Sveits

(74) Agent or Attorney Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

---

(54) Title **BINDING PROTEINS INHIBITING THE VEGF-A RECEPTOR INTERACTION**

(56) References

Cited:

WO-A2-2008/066752

WO-A-02/20565

WO-A-2005/056764

STUMPP M T ET AL: "DARPin: A new generation of protein therapeutics" DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, RAHWAY, NJ, US LNKD- DOI:10.1016/J.DRUDIS.2008.04.013, vol. 13, no. 15-16, 1 August 2008 (2008-08-01), pages 695-701, XP023440383 ISSN: 1359-6446 [retrieved on 2008-07-11]

BINZ H KASPAR ET AL: "High-affinity binders selected from designed ankyrin repeat protein libraries" NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 22, no. 5, 1 May 2004 (2004-05-01), pages 575-582, XP002343919 ISSN: 1087-0156

INOKI ISAO ET AL: "Connective tissue growth factor binds vascular endothelial growth factor (VEGF) and inhibits VEGF-induced angiogenesis." THE FASEB JOURNAL : OFFICIAL PUBLICATION OF THE FEDERATION OF AMERICAN SOCIETIES FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY FEB 2002 LNKD- PUBMED:11744618, vol. 16, no. 2, February 2002 (2002-02), pages 219-221, XP002577430 ISSN: 1530-6860

BINZ H K ET AL: "Designing Repeat Proteins: Well-expressed, Soluble and Stable Proteins from Combinatorial Libraries of Consensus Ankyrin Repeat Proteins" JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, LONDON, GB, vol. 332, no. 2, 12 September 2003 (2003-09-12), pages 489-503, XP004450112 ISSN: 0022-2836

FORRER P ET AL: "Consensus design of repeat proteins" CHEMBIOCHEM- A EUROPEAN JOURNAL OF CHEMICAL BIOLOGY, WILEY VCH, WEINHEIM, DE LNKD- DOI:10.1002/CBIC.200300762, vol. 5, no. 2, 6 February 2004 (2004-02-06), pages 183-189, XP002382372 ISSN: 1439-4227

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**

1. Rekombinant bindingsprotein omfattende et ankyrin-repeat-domene, hvor nevnte ankyrin-repeat-domene binder VEGF-A165 med en Kd under  $10^{-7}$ M, og forhindrer at VEGF-A165 binder til VEGFR-2, og hvor nevnte ankyrin-repeat-domene omfatter en repeat-modul med ankyrin-repeat-sekvensmotivet

1D23G4TPLHLAA5GH7EIVEVLLK8GADVNA (SEQ ID NO:5),

hvor

1 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av A, N, R, V, Y, E, H, I, K, L, Q, S og T;

2 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av S, A, N, R, D, F, L, P, T og Y;

3 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av T, V, S, A, L og F;

4 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av W, F og H;

5 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av P, I, A, L, S, T, V og Y;

6 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av W, F, I, L, T og V;

7 betegner aminosyreresten P; og

8 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av A, H, N og Y.

2. Bindingsprotein ifølge krav 1, hvor nevnte ankyrin-repeat-domene forhindrer sprouting av HUVEC-sfæroider med en  $IC_{50}$ -verdi under 10 nM.

3. Bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 2, hvor nevnte ankyrin-repeat-domene omfatter en repeat-modul med ankyrin-repeat-sekvensmotivet

1D23G4TPLHLAA5GHLEIVEVLLK7GADVNA (SEQ ID NO:6),

hvor nevnte repeat-modul med ankyrin-repeat-sekvensmotivet av SEQ ID NO:6

kommer etter repeat-modulen med ankyrin-repeat-sekvensmotivet av SEQ ID NO:5, og

hvor for ankyrin-repeat-sekvensmotivet

1D23G4TPLHLAA5GHLEIVEVLLK7GADVNA (SEQ ID NO:6),

1 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av H, Q, A, K, R, D, I, L, M, N, V og Y;

2 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av Y, F og H;

3 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av Q, F og T;

4 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av W, M, G, H, N og T;

5 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av T, A, M, L og V;

6 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av I, L, V, D og T; og

5 7 betegner en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av A, H, N og Y.

**4.** Bindingsprotein ifølge krav 3, hvor 7 i SEQ ID NO:6 betegner aminosyreresten A.

10 **5.** Bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor nevnte repeat-domene konkurrerer om binding til human VEGF-A165 med et ankyrin-repeat-domene av SEQ ID NO:29.

15 **6.** Bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor nevnte ankyrin-repeat-domene omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 75% aminosyresekvensidentitet med et ankyrin-repeat-domene valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NOs: 24 til 26.

20 **7.** Bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor nevnte ankyrin-repeat-domene omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 75% aminosyresekvensidentitet med SEQ ID NO: 24.

25 **8.** Bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor nevnte ankyrin-repeat-domene omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 85% aminosyresekvensidentitet med SEQ ID NO: 24.

**9.** Bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor nevnte ankyrin-repeat-domene omfatter en aminosyresekvens som har i det minste 95% aminosyresekvensidentitet med SEQ ID NO: 24.

30 **10.** Bindingsprotein ifølge krav 1, hvor opptil 20% av aminosyrerestene av nevnte repeat-modul byttes ut med aminosyrerester som finnes på de tilsvarende posisjoner ved

alignment av en ankyrin-repeat-enhet.

**11.** Bindingsprotein ifølge krav 1, hvor nevnte ankyrin-repeat-domene omfatter to eller flere etter hverandre følgende repeat-moduler.

5

**12.** Bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, som ytterligere omfatter en ikke-proteinholdig polymerenhet.

**13.** Nukleinsyre, som koder et bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11.

10

**14.** Farmasøytisk sammensetning, som omfatter bindingsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 eller nukleinsyren ifølge krav 13, og valgfritt en farmasøytisk akseptabel bærer og/eller et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel.

15

**15.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, for anvendelse i behandlingen av en øyelidelse.

**16.** Bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, for anvendelse i behandlingen av en øyelidelse.

20

**17.** Bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 eller nukleinsyre ifølge krav 13, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av patologisk angiogenese hos et pattedyr, herunder mennesket.

25