



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2429574 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/45 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.07.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.05.06
(86)	European Application Nr.	10774475.7
(86)	European Filing Date	2010.05.14
(87)	The European Application's Publication Date	2012.03.21
(30)	Priority	2009.05.15, US, 178553 P
(84)	Designated Contracting States:	AL 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	University Health Network, 190 Elizabeth Street R. Frazer Elliott Building - Room 1S-417, Toronto, Ontario M5G 2C4, CA-Canada The Hospital For Sick Children, 555 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 1X8, CA-Canada
(72)	Inventor	WANG, C. Y., Jean, 80 Hillhurst Blvd, TorontoOntario M5N 1N6, CA-Canada DICK, John, 67 MacLean Ave, TorontoOntario M4E 2Z8, CA-Canada DANSKA, Jayne, 148 Albany Ave, TorontoOntario M5R 3C4, CA-Canada JIN, Liqing, 2360 Dundas Street WestApt 1609Toronto, Ontario M6P 4B2, CA- Canada THEOCHARIDES, Alexandre, 761 Bay StreetSuite 3509Toronto, ontario M5R 2R2, CA-Canada RAJAKUMAR, Sujeetha, 1111 - 40 Gerrard Street East, Toronto, Ontario M5B 2E8, CA-Canada
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HEMATOLOGIC CANCERS TARGETING THE SIRP - CD47 INTERACTION
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-99/40940 WO-A1-2009/046541 WO-A1-2009/091547 WO-A1-2009/091601 S. FLORIAN: "Evaluation of normal and neoplastic human mast cells for expression of CD172a (SIRP), CD47, and SHP-1", JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY, vol. 77, no. 6, 9 March 2005 (2005-03-09), pages 984-992, XP55036380, ISSN: 0741-5400, DOI: 10.1189/jlb.0604349 KATSUTO TAKENAKA ET AL: "Polymorphism in Sira modulates engraftment of human hematopoietic stem cells", NATURE IMMUNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol.
------	----------------------	--

8, no. 12, 1 December 2007 (2007-12-01), pages 1313-1323, XP008133576, ISSN: 1529-2908, DOI: 10.1038/NI1527 [retrieved on 2007-11-04]

IDE K ET AL: "Role for CD47-SIRP[alpha] signaling in xenograft rejection by macrophages", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 104, no. 12, 20 March 2007 (2007-03-20), pages 5062-5066, XP002608756, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.0609661104 [retrieved on 2007-03-12]

MATOUZAKI T ET AL: "Functions and molecular mechanisms of the CD47-SIRPalpha signalling pathway", TRENDS IN CELL BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE LTD, XX, vol. 19, no. 2, 1 February 2009 (2009-02-01), pages 72-80, XP025913010, ISSN: 0962-8924, DOI: 10.1016/J.TCB.2008.12.001 [retrieved on 2009-01-12]

RAVINDRA MAJETI R ET AL: "CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells", DEVELOPMENTAL CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, MA, US, vol. 138, no. 2, 23 July 2009 (2009-07-23), pages 286-299, XP002632714, ISSN: 1097-4172, DOI: 10.1016/J.CELL.2009.05.045 [retrieved on 2009-07-23]

RITCHIE D.S. ET AL: 'A new therapeutic target for leukemia comes to the surface' CELL vol. 138, no. 2, 24 July 2009, pages 226 - 228, XP008161804

JAISWAL S. ET AL: 'CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis' CELL vol. 138, no. 2, 24 July 2009, pages 271 - 285, XP009160236

MAJETI R. ET AL: 'CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells' CELL vol. 138, no. 2, 24 July 2009, pages 286 - 299, XP002632714

A. P. A. THEOCHARIDES ET AL: 'Disruption of SIRP signaling in macrophages eliminates human acute myeloid leukemia stem cells in xenografts' BLOOD vol. 119, no. 18, 03 September 2012, pages 4333 - 1899, XP055126663 DOI: 10.1182/blood-2011-11-391367 ISSN: 0006-4971

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. Forbindelse for anvendelse i en metode for behandling av kreftceller som er CD47+, hvor forbindelsen omfatter et polypeptid i stand til binding til det ekstracellulære domene av human CD47 for å avbryte signalering mellom humant Sirpα og human CD47, hvor polypeptidet omfatter oppløselig humant Sirpα, eller et CD47-bindende fragment derav.
2. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor cellene er forbundet med en hematologisk kreft.
3. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor polypeptidet omfatter det ekstracellulære domene av humant Sirpα, et CD47-bindende fragment av det ekstracellulære domene av humant Sirpα, IgV domenet av humant Sirpα, IgV domenet av humant Sirpα variant 1 eller IgV domenet av humant Sirpα variant 2.
4. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 2 eller 3, hvor polypeptidet er fusjonert til et annet protein.
5. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 4, hvor det andre protein er Fc-delen av IgG.
6. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 5, hvor det andre protein er Fc-delen av IgG1.
7. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 5, hvor det andre protein er Fc-delen av IgG4.
8. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 4, hvor det resulterende fusjonsprotein er SEKV ID NR. 13, humant Sirpα-Fc, humant Sirpα (ekstracellulært domene)-Fc, IgV domene av humant Sirpα-Fc, IgV domene av humant Sirpα (variant 1)-Fc, eller IgV domene av humant Sirpα (variant 2)-Fc.
9. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 8, hvor det resulterende fusjonsprotein er IgV domene av humant Sirpα-Fc.
10. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 8, hvor det resulterende fusjonsprotein er IgV domene av humant Sirpα (variant 1)-Fc.

- 11.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 8, hvor det resulterende fusjonsprotein er IgV domene av humant Sirpa (variant 2)-Fc.
- 12.** Forbindelse for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, hvor avbrytelsen resulterer i de-suppresjon av makrofager.
- 13.** Forbindelse for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-12, hvor kreften er leukemi.
- 14.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 13, hvor leukemien er valgt fra akutt lymfocytisk leukemi, kronisk lymfocytisk leukemi, kronisk myelogen leukemi, myeloproliferative lidelser/neoplasme og myelodysplastisk syndrom.
- 15.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 13, hvor leukemien er human akutt myeloid leukemi.
- 16.** Forbindelse for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-12, hvor kreften er et lymfom eller myelom valgt fra Hodgkins lymfom, både indolent og aggressivt non-Hodgkins lymfom, Burkitts lymfom, follikulære lymfomer (småcellet og storcellet), multipelt myelom (MM), kjempecelle myelom, tung kjede myelom og lett kjede eller Bence-Jones myelom.
- 17.** Forbindelse for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvor polypeptidet er valgt fra gruppen bestående av:
 - a) et polypeptid som består av en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEKV ID NR. 4-7;
 - b) et polypeptid som består av et CD47-bindende fragment av en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEKV ID NR. 4-7; og
 - c) en CD47-bindende variant av ett av polypeptidet i a) og b) med opp til en aminosyre insersjon, delesjon eller substitusjon for hver 7 aminosyre i polypeptidets lengde.
- 18.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ved behandling av en cancer med cancerceller som er CD47 +, som omfatter en effektiv mengde av en forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1-12 og 17, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

- 19.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i henhold til krav 18, hvor kreften er en hematologisk kreft.
- 20.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i henhold til krav 19, hvor kreften er leukemi.
- 21.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 20, hvor leukemien er valgt fra akutt lymfocytisk leukemi, kronisk lymfocytisk leukemi, kronisk myelogen leukemi, myeloproliferativ lidelse/neoplasme og myelodysplastisk syndrom.
- 22.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i henhold til krav 20, hvor leukemien er human akutt myelogen leukemi.
- 23.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i henhold til krav 19, hvor kreften er et lymfom eller myelom valgt fra Hodgkins lymfom, både indolent og aggressivt non-Hodgkins lymfom, Burkitts lymfom, follikulære lymfomer (småcellet og storcellet), multippelt myelom (MM), kjempecelle myelom, tung kjede myelom og lett kjede eller Bence-Jones myelom.