



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2490720 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.05.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.02.12
(86)	European Application Nr.	10825726.2
(86)	European Filing Date	2010.10.22
(87)	The European Application's Publication Date	2012.08.29
(30)	Priority	2009.10.23, US, 254474 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Millennium Pharmaceuticals, Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, USA Amgen British Columbia, 7990 Enterprise Street, Burnaby, BC V5A 1V7, Canada
(72)	Inventor	NAM, Samuel, S., 92 Blaisdell Street, Haverhill, MA 01832, USA GREENFIELD, Edward, A., 160 Poskus Street, Stoughton, MA 02072, USA BABCOOK, John, 4480 West 12th Avenue, Vancouver, BC V6R 2R2, Canada O'KEEFE, Theresa, 20 Richgrain Avenue, Waltham, MA 02453, USA QIN, Shixin, 14 Tuft Avenue, Lexington, MA 02421, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-GCC ANTIBODY MOLECULES AND RELATED COMPOSITIONS AND METHODS
(56)	References Cited:	US-A1- 2003 099 656, US-A1- 2004 081 651, US-A1- 2009 005 257, US-A1- 2004 110 933, US-A1- 2003 147 809, US-B1- 6 268 159, US-A1- 2009 041 717, US-A1- 2008 124 345, US-A1- 2003 165 496, US-A1- 2004 031 072, US-A1- 2006 024 297, US-A1- 2006 246 071 GERSHONI JONATHAN M ET AL: "Epitope mapping - The first step in developing epitope- based vaccines", BIOD, ADIS INTERNATIONAL LTD, NZ, vol. 21, no. 3, 1 January 2007 (2007- 01-01), pages 145-156, XP009103541, ISSN: 1173-8804, DOI: 10.2165/00063030-200721030- 00002 BUC E ET AL: "Guanylyl cyclase C as a reliable immunohistochemical marker and its ligand Escherichia coli heat-stable enterotoxin as a potential protein-delivering vehicle for colorectal cancer cells", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON, GB, vol. 41, no. 11, 1 July

2005 (2005-07-01), pages 1618-1627, XP027785494, ISSN: 0959-8049 [retrieved on 2005-07-01]

Glenn E. Morris: "Epitope Mapping of Protein Antigens by Competition ELISA" In: "The Protein Protocols Handbook", 1 January 1996 (1996-01-01), Humana Press, Totowa, NJ, XP055007939, ISBN: 978-1-60-327259-9 pages 595-600, DOI: 10.1007/978-1-60327-259-9_96,

NANDI ANIMESH ET AL: "Epitope conservation and immunohistochemical localization of the guanylin/stable toxin peptide receptor, guanylyl cyclase C", JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY, vol. 66, no. 4, 1997, pages 500-511, XP009169060, ISSN: 0730-2312

DORONINA SVETLANA O ET AL: "Novel peptide linkers for highly potent antibody-auristatin conjugate", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, ACS, WASHINGTON, DC, US, vol. 19, no. 10, 1 October 2008 (2008-10-01), pages 1960-1963, XP008098503, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/BC800289A [retrieved on 2008-09-20]

NANDI A ET AL: "EXPRESSION OF THE EXTRACELLULAR DOMAIN OF THE HUMAN HEAT-STABLE ENTEROTOXIN RECEPTOR IN ESCHERICHIA COLI AND GENERATION OF NEUTRALIZING ANTIBODIES", PROTEIN EXPRESSION AND PURIFICATION, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, vol. 8, no. 2, 1 January 1996 (1996-01-01) , pages 151-159, XP000979281, ISSN: 1046-5928, DOI: 10.1006/PREP.1996.0087

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

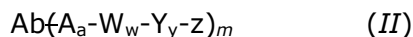
1. Et anti-GCC-antistoffmolekyl som omfatter en tungkjede variabel region omfattende en aminosyresekvens av SEQ. ID NO: 18 og en lettkjede variabel region omfattende en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 20.
2. Anti-GCC-antistoffmolekyl ifølge krav 1, hvor antistoffmolekylet er et IgG1 antistoff.
3. Anti-GCC-antistoffmolekyl ifølge krav 1 eller krav 2, hvor antistoffmolekylet er et bispesifikt antistoffmolekyl, omfattende:
 - (a) to antistoffmolekyler som er konjugert sammen, en med bindingsspesifisitet til GCC og en annen med bindingsspesifisitet til et andre antigen;
 - (b) et enkelt antistoffmolekyl som omfatter en kjede med bindingsspesifisitet til GCC og en andre kjede med bindingsspesifisitet til et andre antigen; eller
 - (c) et enkeltkjede antistoffmolekyl som har bindingsspesifisitet til GCC og til et andre antigen.
4. Anti-GCC-antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, videre omfattende en Fc-region, hvor Fc-regionen er et vill-type Fc-region eller er mutert for å modifisere effektorfunksjon.
5. Anti-GCC-antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor antistoffmolekylet er konjugert til et terapeutisk middel eller til et detekterbare merke.
6. Anti-GCC-antistoffmolekyl ifølge krav 5, hvor det detekterbare merket er et radiomerke som er eventuelt valgt fra ^{213}Bi , ^{225}Ac , ^{90}Y , ^{177}Lu og et positron-emitterende radionuklid.
7. Et immunokonjugat med formel (I):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- Ab er et anti-GCC-antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4;
- X er en linker-enhet som forbinder Ab og Z;
- Z er et terapeutisk middel eller en merking; og
- m er antall av -X-Z-enheter per anti-GCC-antistoffmolekyl i immunokonjugat med formel (I) og m er et heltall fra 1 til 15.

8. Immunokonjugat ifølge krav 7, hvor Z er et detekterbare merke eller et terapeutisk middel som eventuelt er valgt fra en maytansinoid eller maytansin, en dolastatin og et auristatin; og/eller hvor linkeren -X- har formelen $-A_a-W_w-Y_y-$ og immunokonjugat er karakterisert av formel (II):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- A- er en Stretcher-enhet;
- a er 0 eller 1;
- hver -W- uavhengig er en aminosyreenhet;
- w er et heltall fra 0 til 12;
- Y- er en selv-immolativ Spacer-enhet;
- y er 0, 1 eller 2;
- Z er et terapeutisk middel eller merking; og
- m er et heltall fra 1 til 15.

9. Immunokonjugat ifølge krav 8, hvor det detekterbare merket er et radiomerke som er eventuelt valgt fra ^{213}Bi , ^{225}Ac , ^{90}Y , ^{177}Lu og et positron-emitterende radionuklid.

10. En farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller immunokonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

11. Et antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, et immunokonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 for bruk i en metode for å behandle et individ for en lidelse.

12. Bruk av et antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, et immunokonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 til fremstillingen av et medikament for behandling av en lidelse.

13. Antistoffmolekyl, immunokonjugat eller farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 11 eller bruk ifølge krav 12, hvor lidelsen er en kreft eller en metastatisk lesjon derav.

14. Antistoffmolekyl, immunokonjugat, farmasøytisk sammensetning eller bruk ifølge krav 13, hvor kreften er adenokarsinom i lungene, kreft i bukspyttkjertelen, eller en kreft i

mage-tarm-systemet, hvor kreften i mage-tarm-systemet eventuelt er valgt fra kolorektal kreft, gastrisk kreft, og spiserørskreft.

15. Antistoffmolekyl, immunokonjugat eller farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 11 eller bruk ifølge krav 12, hvor antistoffmolekylet eller immunokonjugat administreres i kombinasjon med ett eller flere ytterligere terapeutiske midler.

16. Antistoffmolekyl, immunokonjugat, farmasøytisk sammensetning eller bruk ifølge krav 15, hvor det ene eller de flere ytterligere terapeutiske midlene omfatter et kjemoterapeutisk middel som er valgt fra et DNA-skadelig middel og et middel som forstyrrer cellereplikasjon.

17. Antistoffmolekyl, immunokonjugat, farmasøytisk sammensetning eller bruk ifølge krav 16, hvor:

(a) det DNA-skadelige midlet er en topoisomerase I-inhibitor, eventuelt valgt fra irinotecan, topotecan, camptothecin og analoger eller metabolitter derav, og doxorubicin; en topoisomerase II-inhibitor, eventuelt valgt fra etoposid, teniposid og daunorubicin; et alkyleringsmiddel som eventuelt er valgt fra melfalan, klorambucil, busulfan, tiotepa, ifosfamid, karmustin, lomustin, semustin, streptozocin, dekarbazin, metotreksat, mitomycin C og syklofosfamid; en DNA-interkalator eventuelt valgt fra cisplatin, oksaliplatin og karboplatin; en fri radikal generator; eller et nukleosidmimetikum som eventuelt er valgt fra 5-fluorouracil, capecitabin, gemcitabin, fludarabin, cytarabin, merkapturin, tioguanin, pentostatin og hydroksyurea; eller

(b) midlet som forstyrrer cellereplikasjon er valgt fra paklitaxel, docetaxel, en relatert analog av paklitaxel eller docetaxel, vincristin, vinblastin, en relatert analog av vincristin eller vinblastin, talidomid, lenalidomid, en relatert analog av talidomid eller lenalidomid, et protein tyrosinkinaseinhibitor, en proteasominhibitor, en NF- κ B- og I κ B-kinaseinhibitor, et antistoff som binder seg til proteiner som er overuttrykt i kreft og derved nedregulerer cellereplikasjon, og en inhibitor av proteiner eller enzymer som er kjent for å være oppregulert, overuttrykt eller aktivert i kreftformer, hvis inhiberingen regulerer cellereplikasjon.

18. Antistoffmolekyl, immunokonjugat, farmasøytisk sammensetning eller bruk ifølge krav 17, hvor den frie radikalgeneratoren er bleomycin; den relaterte analogen av talidomid eller lenalidomid er CC-5013 eller CC-4047; proteintyrosinkinaseinhibitoren er imatinib mesylat eller gefitinib; proteasominhibitoren er bortezomib; eller antistoffet som binder seg til proteiner som er overuttrykt i kreft og derved nedregulerer cellereplikasjon, er valgt fra trastuzumab, rituximab, cetuximab og bevacizumab.

19. Antistoffmolekyl, immunokonjugat, farmasøytisk sammensetning eller bruk ifølge krav 15, hvor lidelsen er tykktarmskreft og det ene eller de flere ytterligere terapeutiske midler er 5-fluorouracil (5-FU), capecitabin, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab, cetuximab, panitumum, eller en kombinasjon derav eventuelt valgt fra oksaliplatin/capecitabin (XELOX), 5-FU/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX), 5-FU/leucovorin/irinotecan (FOLFIRI), FOLFOX pluss bevacizumab, og FOLFIRI.

20. Isolerte nukleinsyresekvenser som koder for et antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

21. Isolerte nukleinsyresekvenser ifølge krav 20, omfattende nukleinsyresekvenser av SEQ ID NO: 17 og SEQ ID NO: 19.

22. En celle som omfatter de isolerte nukleinsyresekvensene ifølge krav 20 eller krav 21.

23. Fremgangsmåte for å fremstille et antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, omfattende dyrking av cellen ifølge krav 22 under betingelser som tillater produksjon av et antistoffmolekyl, og derved produserer antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

24. En vektor som omfatter isolerte nukleinsyresekvenser ifølge krav 20 eller krav 21.

25. En kit som omfatter et antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller et immunokonjugat ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9.