



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2504362 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.03.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.11.23
(86)	European Application Nr.	10782561.4
(86)	European Filing Date	2010.11.26
(87)	The European Application's Publication Date	2012.10.03
(30)	Priority	2009.11.26, EP, 09014745 2009.11.26, US, 264696 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
(73)	Proprietor	InflaRx GmbH, Winzerlaer Strasse 2, 07745 Jena, DE-Tyskland
(72)	Inventor	GUO, Renfeng, 5816 Villa France Ave, Ann Arbor MI 48103, US-USA RIEDEMANN, Niels, Christoph, Fröbelstieg 8, 07743 Jena, DE-Tyskland LI, Yan, Beijing Mabworks Biotech Co. Ltd. Building No.3 Huilongsen Science Park 14 Kechuang Street 1 Jinghai Road Ciqu Town Tongzhou District, Beijing, CN-Kina SHEN, Beifen, Beijing Mabworks Biotech Co. Ltd. Building No.3 Huilongsen Science Park 14 Kechuang Street 1 Jinghai Road Ciqu Town Tongzhou District, Beijing, CN-Kina
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-C5A BINDING MOIETIES WITH HIGH BLOCKING ACTIVITY**

(56) References
Cited: EP-A2- 1 878 441
WO-A1-01/15731
KOLA A ET AL: "Epitope mapping of a C5a neutralizing mAb using a combined approach of phage display, synthetic peptides and site-directed mutagenesis", IMMUNOTECHNOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, NL, vol. 2, no. 2, 1 June 1996 (1996-06-01), pages 115-126, XP004052676, ISSN: 1380-2933
JOHNSON R J ET AL: "IDENTIFICATION OF AN ANTIGENIC EPITOPE AND RECEPTOR BINDING DOMAIN OF HUMAN C5A", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 138, no. 11, 1987, pages 3856-3862, XP002570404, ISSN: 0022-1767
ABCAM: "C5 / C5a antibody [557] (ab11876) datasheet", INTERNET CITATION, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 1-3, XP002485338, Retrieved from the Internet:
URL: <http://www.abcam.com/index.html?datash eet=11876> [retrieved on 2008-01-01]
LARRICK J W ET AL: "CHARACTERIZATION OF MURINE MONOCLONAL ANTIBODIES THAT RECOGNIZE NEUTRALIZING EPITOPES ON HUMAN C5A", INFECTION AND IMMUNITY, vol. 55, no. 8, 1987, pages 1867-1872, XP002570405, ISSN: 0019-9567
AMES R S ET AL: "Isolation of neutralizing anti-C5a monoclonal antibodies from a filamentous phage monovalent Fab display library", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 152, no. 9, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 4572-4581, XP002088283, ISSN: 0022-1767

CZERMAK B ET AL: "Protective effects of C5a blockade in sepsis", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 5, no. 7, 1 July 1999 (1999-07-01), pages 788-792, XP002152695, ISSN: 1078-8956

EMBER JULIA A ET AL: "Induction of interleukin-8 synthesis from monocytes by human C5a anaphylatoxin", AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, vol. 144, no. 2, 1994, pages 393-403, XP002570406, ISSN: 0002-9440

MOLLNES T E ET AL: "Strategies of therapeutic complement inhibition", MOLECULAR IMMUNOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 43, no. 1-2, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 107-121, XP025037100, ISSN: 0161-5890 [retrieved on 2006-01-01]

Christian Klein ET AL: "Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties", mAbs, vol. 5, no. 1, 1 January 2013 (2013-01-01) , pages 22-33, XP055117097, ISSN: 1942-0862, DOI: 10.4161/mabs.22771

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/>

ANTI-C5A-BINDINGSDELER MED HØY BLOKKERENDE AKTIVITET**PATENTKRAV**

1. Bindingsdel som binder til en konformasjonell epitop dannet av aminosyresekvenser NDETCEQRA (SEQ ID NO: 2) og SHKDMQL (SEQ ID NO: 3) av C5a, hvori bindingsdelen binder til minst én aminosyre i aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 2 og minst én aminosyre i aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 3; hvori bindingsdelen har en bindingskonstant til C5a med en K_d -verdi på 10 nM eller mindre og utviser minst 80 % blokkerende aktivitet for en biologisk effekt induisert av C5a; og hvori bindingsdelen velges fra gruppen som består av:
 - (a) antistoffer eller antigenbindende fragmenter derav; og
 - (b) antistofflignende proteiner, hvori de antistofflignende proteinene velges fra gruppen som består av affibodies, antikaliner, og utformede ankyringjentakende proteiner.
2. Bindingsdelen ifølge krav 1, hvori bindingsdelen binder til minst én aminosyre av en aminosyre sekvens ifølge DETCEQR (SEQ ID NO: 4).
3. Bindingsdelen ifølge krav 1 eller 2, hvori bindingsdelen binder til minst én aminosyre av en aminosyresekvens ifølge HKDMQ (SEQ ID NO: 5), fortrinnsvis KDM.
4. Bindingsdelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori bindingsdelen utviser én eller flere av de følgende egenskapene:
 - bindingsdelen hemmer ikke CH50-aktivitet i humant plasma;
 - bindingsdelen er i stand til å redusere *E. coli*-indusert IL-8-produksjon i humant fullblod.
5. Bindingsdelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori bindingsdelen er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav, idet antistoffet velges fra gruppen som består av polyklonale antistoffer, monoklonale antistoffer, kimære antistoffer, humaniserte antistoffer, og humane antistoffer.
6. Bindingsdelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori bindingsdelen er et antigenbindende fragment av et antistoff, idet fragmentet velges fra gruppen som består av Fab-fragmenter, Fab'-fragmenter, F(ab')₂-fragmenter, Fd-fragmenter, Fv-fragmenter,

disulfidbundet Fvs (dsFv), enkeltdomeneantistoffer og Fv (scFv)-enkeltkjedeantistoffer.

7. Bindingsdelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori bindingsdelen er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav omfattende:
- (i) en CDR3-tungkjedesequens som fremsatt i SEQ ID NO: 6; eller
 - (ii) en CDR3-tungkjedesequens som fremsatt i SEQ ID NO: 7;
- hvori CDR3-tungkjedesequensen eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2, eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger, videre omfattende minst én av de følgende sekvensene:
- (i) en CDR2-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 10;
 - (ii) en CDR2-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 11;
 - (iii) en CDR2-lettkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 12;
 - (iv) en CDR2-lettkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 13;
 - (v) en CDR1-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 14;
 - (vi) en CDR1-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 15;
 - (vii) en CDR1-lettkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 16; eller
 - (viii) en CDR1-lettkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 17;
- hvori CDR2-tungkjedesequensen eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger;
- hvori CDR2-lettkjedesequensen eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger;
- hvori CDR1-tungkjedesequensen eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger;
- hvori CDR1-lettkjedesequensen eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger.
8. Antistoffet eller fragmentet derav ifølge krav 7, videre omfattende:
- (i) en CDR3-lettkjedesequens som fremsatt i SEQ ID NO: 8; eller
 - (ii) en CDR3-lettkjedesequens som fremsatt i SEQ ID NO: 9;
- hvori CDR3-lettkjedesequensen eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger.
9. Bindingsdelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori bindingsdelen er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav omfattende:
- (i) en CDR3-lettkjedesequens som fremsatt i SEQ ID NO: 8; eller

- (ii) en CDR3-lettkjedesequens som fremsatt i SEQ ID NO: 9;
hvor CDR3-lettkjedesequensen eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger,
10. Antistoffet eller fragmentet derav ifølge krav 9, videre omfattende minst én av de følgende sekvensene:
- (i) en CDR2-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 10;
 - (ii) en CDR2-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 11;
 - (iii) en CDR2-lettkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 12;
 - (iv) en CDR2-lettkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 13;
 - (v) en CDR1-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 14;
 - (vi) en CDR1-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 15;
 - (vii) en CDR1-lettkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 16; eller
 - (viii) en CDR1-lettkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 17;
- hvor CDR2-tungkjedesequensen eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger;
hvor CDR2-lettkjedesequensen eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger;
hvor CDR1-tungkjedesequensen eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger;
hvor CDR1-lettkjedesequensen eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger.
11. Bindingsdelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor bindingsdelen er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav omfattende et sett av CDR3-tungkjede-, CDR2-tungkjede- og CDR1-tungkjedesequenser valgt fra ett av de følgende settene:
- (i) en CDR3-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 6, en CDR2-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 10, og en CDR1-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 14;
 - (ii) en CDR3-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 6, en CDR2-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 10, og en CDR1-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 15;
 - (iii) en CDR3-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 6, en CDR2-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 11, og en CDR1-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 14;
 - (iv) en CDR3-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 6, en CDR2-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 11, og en CDR1-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 15;
 - (v) en CDR3-tungkjedesequens ifølge SEQ ID NO: 7, en CDR2-tungkjedesequens

- ifølge SEQ ID NO: 10, og en CDR1-tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 14;
- (vi) en CDR3-tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 7, en CDR2-tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 10, og en CDR1-tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 15;
- (vii) en CDR3-tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 7, en CDR2-tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 11, og en CDR1-tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 14; eller
- (viii) en CDR3-tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 7, en CDR2-tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 11, og en CDR1-tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 15;
- hvor i hver CDR3-tungkjedesekvens eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2, eller 3 aminosyretilsetninger; hvor i hver CDR2-tungkjedesekvens eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2, eller 3 aminosyretilsetninger; og hvor i hver CDR1-tungkjedesekvens eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2, eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger.
12. Bindingsdelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor i bindingsdelen er et antistoff eller et antigenbindende fragment derav omfattende et sett av CDR3-lettkjede-, CDR2-lettkjede- og CDR1-lettkjedesekvenser valgt fra ett av de følgende settene:
- (i) en CDR3-lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 8, en CDR2-lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 12, og en CDR1-lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 16;
- (ii) en CDR3-lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 8, en CDR2-lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 12, og en CDR1-lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 17;
- (iii) en CDR3-lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 9, en CDR2-lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 12, og en CDR1-lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 16; eller
- (iv) en CDR3-lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 9, en CDR2-lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 12, og en CDR1-lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 17;
- hvor i hver CDR3-lettkjedesekvens eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger; hvor i hver CDR2-lettkjedesekvens eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger; og hvor i hver CDR1-lettkjedesekvens eventuelt omfatter 1, 2 eller 3 aminosyrebytter, 1, 2 eller 3 aminosyreslettinger og/eller 1, 2 eller 3 aminosyretilsetninger.
13. Farmasøytisk sammensetning omfattende

- (a) bindingsdelen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller
- (b) antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 12

og videre omfattende én eller flere farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmidler, eksipienser, fyllstoffer, bindemidler, smøremidler, glidemidler, sprengningsmidler, adsorbenter, og/eller konserveringsmidler.

14. Anvendelse av

- (a) en bindingsdel ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller
- (b) et antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 12

for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for forebygging og/eller behandling av forskjellige sykdommer som involverer akutt inflammasjon så som systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS), sepsis, alvorlig sepsis, septisk sjokk, iskemi-/reperfusjonsrelaterte skader så som iskemisk hjertesykdom, akutt lungeskade, lungebetennelse, akutt og kronisk transplantatavvisning hos transplantasjonspasienter, transplantat-mot-vert-reaksjoner, så vel som sykdommer som involverer kroniske typer av inflammasjon, så som nyreglomerulære sykdommer, så som glomerulonefritt og andre enheter av nyresvikt, revmatoid artritt og lignende autoimmune sykdommer så som Bekhterevs sykdom, lupus-type sykdommer, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, tumorvekst, eller fast organkreft.