



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2521568 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 39/395 (2006.01)**  
**C07K 16/18 (2006.01)**  
**C07K 16/40 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                   |
|------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                      | 2018.11.05                                                                                                                                                                                        |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2018.07.25                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 11732145.5                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2011.01.06                                                                                                                                                                                        |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2012.11.14                                                                                                                                                                                        |
| (30) | Priority                                                                   | 2010.01.06, US, 292614 P                                                                                                                                                                          |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR |
| (73) | Proprietor                                                                 | Dyax Corp., 300 Shire Way, Lexington, MA 02421, USA                                                                                                                                               |
| (72) | Inventor                                                                   | SEXTON, Daniel, J., 59 Marvin Road, Melrose, MA 02176, USA<br>VISWANATHAN, Malini, 12 Farmstead Way, Acton, MA 01720, USA                                                                         |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge                                                                                                                                      |

---

(54) Title **PLASMA KALLIKREIN BINDING PROTEINS**

(56) References  
Cited: EP-A2- 0 210 029, Veloso ET AL: "A monoclonal anti-human plasma prekallikrein antibody that inhibits activation of prekallikrein by factor XIIa on a surface.", Blood, vol. 70, no. 4, 1 October 1987 (1987-10-01), pages 1053-1062, XP055036344, ISSN: 0006-4971, WO-A2-01/14424, WO-A2-2005/075665, US-A- 5 869 637, US-A1- 2006 264 603, US-A1- 2007 253 949, US-A1- 2008 038 276, US-A1- 2009 062 195, US-A9- 2009 123 475, US-B2- 6 472 195, SCHOONBROODT S ET AL: "Human antibodies selected by phage display as potent and selective protease inhibitors", HUMAN ANTIBODIES, vol. 16, no. 1-2, 2007, pages 18-22, XP9169315, & 13TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN ANTIBODIES AND HYBROMIDAS; MILAN, ITALY; OCTOBER 29 -31, 2007 ISSN: 1093-2607, DE AGOSTINI ET AL: "Human plasma kallikrein and C1 inhibitor form a complex possessing an epitope that is not detectable on the parent molecules: demonstration using a monoclonal antibody.", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 82, no. 15, 1 August 1985 (1985-08-01), pages 5190-5193, XP055061585, ISSN: 0027-8424, J. TANG ET AL: "Expression, Crystallization, and Three-dimensional Structure of the Catalytic Domain of Human Plasma Kallikrein", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 280, no. 49, 9 December 2005 (2005-12-09), pages 41077-41089, XP055061755, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M506766200, SCHNEIDER ET AL:

"Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: A clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 120, no. 2, 29 July 2007 (2007-07-29) , pages 416-422, XP022171477, ISSN: 0091-6749, DOI: 10.1016/J.JACI.2007.04.028, JORG M ET AL: "Kinetic analysis of plasminogen activation by purified plasma kallikren", THROMBOSIS RESEARCH, TARRYTOWN, NY, US, vol. 39, no. 3, 1 August 1985 (1985-08-01) , pages 323-331, XP026360645, ISSN: 0049-3848 [retrieved on 1985-08-01], RASPI G: "Kallikrein and kallikrein-like proteinases: purification and determination by chromatographic and electrophoretic methods", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B : BIOMEDICAL APPLICATIONS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 684, no. 1, 20 July 1996 (1996-07-20) , pages 265-287, XP004044284, ISSN: 0378-4347, DOI: 10.1016/0378-4347(96)00144-2, SEXTON DANIEL ET AL: "Discovery and Characterization of a Fully Human Monoclonal Antibody Inhibitor of Plasma Kallikrein for the Treatment of Plasma Kallikrein-Mediated Edema", JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, vol. 131, no. 2, Suppl. S, February 2013 (2013-02), page AB32, XP9169342, & ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY (AAAAI); SAN ANTONIO, TX, USA; FEBRUARY 22 -26, 2013, SHIBUYA ET AL.: 'Primary structure of guinea pig plasma prekallikrein.' IMMUNOPHARMACOLOGY vol. 45, no. 1-3, 1999, pages 127 - 134, XP008158516, KAPLAN ET AL.: 'A prealbumin activator of prekallikrein. 3. Appearance of chemotactic activity for human neutrophils by the conversion of human prekallikrein to kallikrein.' J EXP MED. vol. 135, no. 1, 1972, pages 81 - 97, XP008158149, EP-A2- 1 288 305

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.** Antistoff som binder til den aktive formen av human plasmakallikrein og ikke binder human prekallikrein, og hvori antistoffet er valgt blant gruppen som består av

(i) et antistoff som omfatter en V<sub>H</sub>-sekvens ifølge

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVY

10 ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRIGVPRRDEFDIWGQGTMTVTS S og V<sub>L</sub>-sekvens ifølge

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRF

SGSGSGTEFTLTISLQPD FAYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(ii) et antistoff som omfatter en V<sub>H</sub>-sekvens ifølge EVQLLES GGGLVQPGGS

15 LRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGI

TVYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRIGIPRRDAFDIWG

QGTMTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKS og en V<sub>L</sub>-sekvens ifølge

QDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYKASTLESG

VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD FAYYCQQYNTYWTFGQGTKVEIK;

20 (iii) et antistoff som omfatter en V<sub>H</sub>-sekvens ifølge

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIY

ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSRTSYFDYWGGQTLV TVSS og en V<sub>L</sub>-sekvens ifølge

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP

25 DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(ii) et antistoff som omfatter en V<sub>H</sub>-sekvens ifølge EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAA

SGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIYADSVKGRFTISRDN SKNTLY

LQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSRTSYFDYWGGQTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKS og en V<sub>L</sub>-sekvens ifølge QDIQMTQSPG

30 TSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQTPGQAPRLLIYGASSRAT

GIPDRFSGTGYGTDFTLTISRLEPEDYGYCQQSSRTPWTFGQGTRVEIK;

(v) et antistoff som omfatter en V<sub>H</sub>-sekvens ifølge

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVSYISPSGGHTIY

ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSRTSYFDYWGGQTLV TVSS

35 og en V<sub>L</sub>-sekvens ifølge

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR

FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(vi) et antistoff som omfatter en  $V_H$ -sekvens ifølge EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYLMTWVRQA PGKGLEWVS YISPSGGHTIYADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVA RGIAARSRTS YFDYWGQGT LVTVSSASTKG PSVFPLAPSS KS og en  $V_L$ -sekvens ifølge QDIQMTQSPS FLSASVGDRV TITCRASQGI SSYLAWYQQK

5 PGKAPKLLIYAAS TLQSGVP SRFSGSGSGT EFTLTISLQ PEDFATYYCQ QLNSYPLTFG GGTKVEIK;

(vii) et antistoff som omfatter en  $V_H$ -sekvens ifølge EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYSMIWVRQAPGKGLEWVS YIRPSGGRTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGG LLLWFRELKSNYFDYWGQGT

10 LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS og en  $V_L$ -sekvens ifølge QDIQMTQSPSSLSAFVGDRV TITCRASQPIDNYLNWYHQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPS RLSGSGFGT DFTLTISLQ PEDFGNYCQ QSYTPYTFGGGTKVEIR;

(viii) et antistoff som omfatter en  $V_H$ -sekvens ifølge EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYSMIWVRQAPGKGLEWVS Y

15 IRPSGGRTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGG LLLWNRELKS NYFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS og en  $V_L$ -sekvens ifølge QDIQMTQSPSSLSAFVGDRV TITCRASQPIDNYLNWYHQKPGKAPKLLIY AASRLQSGVPSRLSGSGFGTDFTLTISLQPEDFGNYCQ QSYTPYTFGGGTKVEIR;

(ix) et antistoff som omfatter en  $V_H$ -sekvens ifølge EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYSMIWVRQAPGKGLEWVS YIRPSGGRTTY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGG LLLWRELKS NYFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS og en  $V_L$ -sekvens ifølge QDIQMTQSPSSLSAFVGDRV TITCRASQPIDNYLNWYHQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPS RLSGSGFGTDFTLTISLQPEDFGNYCQ QSYTPYTFGGGTKVEIR;

(x) et antistoff som omfatter en  $V_H$ -sekvens ifølge EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVS YISPSGGHTIY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAMVGQGIRGRSRTSYFAQWGQGT L VTVSS og en  $V_L$ -sekvens ifølge EIVLTQSPGTL SLSPGERATLSCRTS QFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR

25 FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(xi) et antistoff som omfatter en  $V_H$ -sekvens ifølge EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS DYMMAWVRQAPGKGLEWVS SIVPSGGHTH YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVARGIAARSRTSYFDYWGQGT L VTVSS og en  $V_L$ -sekvens ifølge

35 EIVLTQSPGTL SLSPGERATLSCRTS QFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(xii) et antistoff som omfatter en  $V_H$ -sekvens ifølge EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVS YISPSGGHTIY

ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVAQGIAARSRTSSVDQWGQGT L VTVSS  
og en V<sub>L</sub>-sekvens ifølge

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR  
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

- 5 (xiii) et antistoff som omfatter en V<sub>H</sub>-sekvens ifølge

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMTWVRQAPGKGLEWVS YISPSGGHTIY  
ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVAQGISARSRTSYFDYWGQGT L VTVSS  
og en V<sub>L</sub>-sekvens ifølge

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRTSQFVNSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR

- 10 FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSRTPWTFGQGTKVEIK;

(xiv) et antistoff som omfatter en V<sub>H</sub>-sekvens ifølge

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVY  
ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAWRRIGVPRRDSFDMWGQGTMTV VSS og  
en V<sub>L</sub>-sekvens ifølge

- 15 DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRF  
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(xv) et antistoff som omfatter en V<sub>H</sub>-sekvens ifølge

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMHWVRQAPGKGLEWVSSIYPSRGMTW  
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRTGIPRRDAFDIWGQGTMTV SS og

- 20 en V<sub>L</sub>-sekvens ifølge

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRF  
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(xv) et antistoff som omfatter en V<sub>H</sub>-sekvens ifølge

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVY

- 25 ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRTGVPRRDEFDIWGQGTMTV SS og  
en V<sub>L</sub>-sekvens ifølge

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRF  
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQYNTYWTFGQGTKVEIK;

(xvii) et antistoff som omfatter en V<sub>H</sub>-sekvens ifølge

- 30 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYTMVWVRQAPGKGLEWVS Y  
IYPSGGATFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAMGSYDYIWGFYSDH  
WGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS og en V<sub>L</sub>-sekvens ifølge  
QSALTQPPTVSVSPGQTARITCSGNKLGDKYVAWYQQKPGQSPMLVIYQDTRPSRVSER  
FSGSNSANTATLSISGTQALDEADYYCQAWDSSIVIFGGGTRLTVL; og

- 35 (xviii) et antistoff som omfatter en V<sub>H</sub>-sekvens ifølge

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYRMSWVRQAPGKGLEWVSS  
IYPSGGRTVYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDKFEWRLFRGIG  
NDAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS og en V<sub>L</sub>-sekvens ifølge

QSVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQRPGQSPVLVIYQDIKRPSGIPERF  
SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSPNARVFGSGTKVTVL.

**2.** Antistoffet ifølge krav 1, hvori antistoffet er et IgG eller et oppløselig Fab (sFab).

5

**3.** Antistoffet ifølge krav 1, hvori antistoffet omfatter en tungkjedeimmunglobulinvariabel domenesekvens (VH-domenesekvens) ifølge

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVY

ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRIGVPRRDEFDIWGQGMVTVS S og

10 en lett kjedeimmunglobulinvariabel domenesekvens (VL-domenesekvens) ifølge

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRF

SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQYNTYWTFGQGTKVEIK.

**4.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter antistoffet ifølge et hvilket som helst av  
15 kravene 1 til 3, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

**5.** Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller en sammensetning ifølge  
krav 4 for anvendelse ved behandling eller forebygging av en plasmakallikreinforbundet  
forstyrrelse i et individ, hvori den plasmakallikreinforbundne forstyrrelsen er valgt blant  
20 gruppen som består av ødem, revmatoid artritt, gikt, intestinal tarmsykdom, oral  
mukositt, nevropatisk smerte, inflammatorisk smerte, spinal stenose-degenerativ  
rygggradssykdom, arteriell eller venøs trombose, postoperativ ileus, aorta-aneurisme,  
slitasjegikt, vaskulitt, arvelig angioødem, cerebralt ødem, lungeemboli, hjerneslag,  
koagulering på ventrikulære hjelpeenheter eller -stenter, hodetrauma eller peri-tumor  
25 hjerneødem, sepsis, akutt midtre cerebral arterie (MCA) iskemisk hendelse (slag),  
restenose (f.eks. etter angioplastikk), systemisk lupus erytematosenefritt, og  
brannskade.

**6.** Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller en sammensetning ifølge  
30 krav 4 for anvendelse i å detektere plasmaskallikrein i et individ, ved å detektere en  
interaksjon mellom antistoffet og plasmakallikreinet i individet, hvis det er til stede.