



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2586796 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/18 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.12.07
(86)	European Application Nr.	13151551.2
(86)	European Filing Date	2008.10.10
(87)	The European Application's Publication Date	2013.05.01
(30)	Priority	2007.10.12, EP, 07118414 2008.02.25, EP, 08151911 2008.07.29, EP, 08161342
(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 MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(62)	Divided application	EP2203478, filing date 2008.10.10
(73)	Proprietor	MEREO BIOPHARMA 3 LIMITED, 4th Floor, One Cavendish Place, LondonW1G 0QF, GB-Storbritannia
(72)	Inventor	Kneissel, Michaela, Breisacherstrasse 35, 4057 Basel, CH-Sveits Halleux, Christine, Saffretweg 3d, 4143 Dornach, CH-Sveits Hu, Shou-lh, 171, The Fellsway, New Providence, NJ 07974, US-USA Diefenbach-Streiber, Beate, Reiherweg 6, 86949 Windach, DE-Tyskland Prassler, Josef, Kriegerstrasse 8a, 82110 Germering, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	Compositions and methods for use for antibodies against sclerostin
(56)	References Cited:	WO-A-2006/119062 H.Z. KE ET AL: "BONE ANABOLISM ACHEIVED BY REDUCING SCLEROSTIN BIOAVAILABILITY WITH AN ANTI-sclerostin antibody", 36TH INTERNATIONAL SUN VALLEY WORKSHOP ON SKELETAL TISSUE BIOLOGY, 30 July 2006 (2006-07-30), page 02.08.2006, XP002469781, WARMINGTON K ET AL: "SCLEROSTIN MONOCLONAL ANTIBODY TREATMENT OF OSTEOPOROTIC RATS COMPLETELY REVERSES ONE YEAR OF OVARIECTOMY-INDUCED SYSTEMIC BONE LOSS", JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 20, no. 9, 25 September 2005 (2005-09-25), pages S22-PRES1082, XP008078248, ISSN: 0884-0431

OMINSKY M S ET AL: "SCLEROSTIN MONOCLONAL ANTIBODY TREATMENT INCREASES BONE STRENGTH IN AGED OSTEOPENIC OVARIECTOMIZED RATS", JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 21, no. 1, 18 September 2006 (2006-09-18), page S44PRES1161, XP008078247, ISSN: 0884-0431

WARMINGTON K ET AL: "SCLEROSTIN ANTAGONISM IN ADULT RODENTS, VIA MONOCLONAL ANTIBODY MEDIATED BLOCKADE, INCREASES BONE MINERAL DENSITY AND IMPLICATES SCLEROSTIN AS A KEY REGULATOR OF BONE MASS DURING ADULTHOOD", JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 19, 5 October 2004 (2004-10-05), pages S56-S57, ABSTRA, XP009072609, ISSN: 0884-0431

VAN BEZOOIJEN R L ET AL: "BONE MORPHOGENETIC PROTEINS AND THEIR ANTAGONISTS: THE SCLEROSTIN PARADIGM", JOURNAL OF ENDOCRINOLOGICAL INVESTIGATION, KURTIS, MILAN, IT, vol. 28, no. 8, 2005, pages 15-17, XP008078167, ISSN: 0391-4097

I. KYOJI: "Physiological function of osteocytes", CLINICAL CALCIUM, vol. 17, no. 10, 1 October 2007 (2007-10-01), pages 1554-1558, XP008088787,

LEWIECKI E MICHAEL: "Sclerostin monoclonal antibody therapy with AMG 785: a potential treatment for osteoporosis", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, INFORMA HEALTHCARE, UK, vol. 11, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 117-127, XP009160541, ISSN: 1744-7682, DOI: 10.1517/14712598.2011.540565

VEVERKA VACLAV ET AL: "Characterization of the structural features and interactions of sclerostin: molecular insight into a key regulator of Wnt-mediated bone formation", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 284, no. 16, 17 April 2009 (2009-04-17), pages 10890-10900, XP002594504, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M807994200 [retrieved on 2009-02-10]

HOLDSWORTH GILL ET AL: "Characterization of the Interaction of Sclerostin with the Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein (LRP) Family of Wnt Co-receptors", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 287, no. 32, August 2012 (2012-08), pages 26464-26477, ISSN: 0021-9258(print)

LINTERN KATHERINE B ET AL: "Characterization of wnt protein and its molecular mechanism to interact with both Wnt and BMP signals.", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 21 AUG 2009, vol. 284, no. 34, 21 August 2009 (2009-08-21), pages 23159-23168, ISSN: 1083-351X

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.** Isolert antistoff eller antigenbindende del derav, **karakterisert ved** at antistoffet eller den antigenbindende del derav spesifikt binder til sklerostin-polypeptid og omfatter:
- 5 (a) et tung-kjede variabelt område CDR1 omfattende en aminosyresekvens bestående av SEQ ID NO: 4;
 - (b) et tung-kjede variabelt område CDR2 omfattende en aminosyresekvens bestående av SEQ ID NO: 15;
 - (c) et tung-kjede variabelt område CDR3 omfattende en
10 aminosyresekvens bestående av SEQ ID NO: 26;
 - (d) et lett-kjede variabelt område CDR1 omfattende en aminosyresekvens bestående av SEQ ID NO: 37;
 - (e) et lett-kjede variabelt område CDR2 omfattende en aminosyresekvens bestående av SEQ ID NO: 48; og
 - 15 (f) et lett-kjede variabelt område CDR3 omfattende en aminosyresekvens bestående av SEQ ID NO: 59.
- 2.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge krav 1, **karakterisert ved** at nevnte antistoff eller antigenbindende del derav binder til nevnte sklerostin-polypeptid med en K_D som er mindre enn 10 nM, fortrinnsvis mindre enn 1 nM og
20 mer foretrukket mindre enn 100 pM.
- 3.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, **karakterisert ved** at nevnte antistoff eller antigenbindende del derav kan blokkere den inhibitoriske effekt av sklerostin i et cellebasert Wnt signaliseringsassay.
- 25 **4.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge krav 3, **karakterisert ved** at nevnte antistoff eller antigenbindende del derav har en IC_{50} som er mindre enn 1 μ M, fortrinnsvis mindre enn 100 nM og mer foretrukket mindre enn 20 nM som målt i et celle-basert Wnt signaliseringsassay i HEK293 cellelinjer ved nærvær av sklerostin.
- 30 **5.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, **karakterisert ved** at nevnte antistoff eller antigenbindende del derav kan blokkere den inhibitoriske effekt av sklerostin i et cellebasert mineraliseringsassay.

- 6.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge krav 5, **karakterisert ved** at nevnte antistoff eller antigenbindende del derav har en IC_{50} som er mindre enn 1 μM , fortrinnsvis mindre enn 500 nM og mer foretrukket mindre enn 200 nM målt i et BMP2-indusert mineraliseringsassay i MC3T3-celler ved nærvær av sklerostin.
- 5 **7.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av de foregående krav som inhiberer LRP6/sklerostin-interaksjonen i et oppløsningsmiddel-inhiberingsassay.
- 8.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge krav 7, som har en IC_{50} som er mindre enn 1 μM , fortrinnsvis mindre enn 10 nM, mer foretrukket mindre enn 5
10 nM, mer foretrukket mindre enn 3 nM som målt i et LRP6/sklerostin ELISA.
- 9.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av de foregående krav som kan blokkere den inhibitoriske effekt av sklerostin på BMP6-indusert Smad1-fosforylering i et celle-basert funksjonelt assay.
- 10.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge krav 9, som har en IC_{50} som
15 er mindre enn 1 μM , fortrinnsvis mindre enn 500 nM, foretrukket mindre enn 200 nM som målt i BMP6 Smad1 fosforyleringsassay i MC3T3-E1 cellelinje ved nærvær av sklerostin.
- 11.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 10, omfattende en VH polypeptidsekvens med minst 97 prosent
20 sekvensidentitet med SEQ ID NO: 70.
- 12.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 11, omfattende en VL polypeptidsekvens med minst 97 prosent identitet med SEQ ID NO: 81.
- 13.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av
25 kravene 1 – 12, omfattende en VL polypeptidsekvens med minst 97 prosent sekvensidentitet med SEQ ID NO: 81 og en VH polypeptidsekvens med minst 97 prosent sekvensidentitet med SEQ ID NO: 70.
- 14.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 13, omfattende en tung-kjede aminosyresekvens av full lengde som
30 har minst 95 prosent sekvensidentitet med SEQ ID NO: 114.

- 15.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 14, omfattende en lett-kjede aminosyresekvens av full lengde som har minst 95 prosent sekvensidentitet med SEQ ID NO: 125
- 16.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av
5 kravene 1 – 15, omfattende en lett-kjede aminosyresekvens av full lengde som har minst 95 prosent sekvensidentitet med SEQ ID NO: 125 og en tung-kjede aminosyresekvens av full lengde som har minst 95 prosent sekvensidentitet med SEQ ID NO: 114.
- 17.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av
10 kravene 1 – 15, som er kryssblokkert fra binding til sklerostin av minst et antistoff eller antigenbindende del derav ifølge krav 16.
- 18.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge krav 17, hvor egenskapen til å kryss-blokkere eller til å bli kryss-blokkert blir påvist i et BIAcore-assay eller et ELISA-assay.
- 19.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av de
15 foregående krav, hvor antistoffet eller den antigenbindende del derav er et monoklonalt antistoff, eventuelt et humant monoklonalt antistoff.
- 20.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av de
20 foregående krav, hvor den antigenbindende del omfatter et Fab, F(ab)₂, Fv eller et scFv-fragment.
- 21.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20 for anvendelse som et medikament.
- 22.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av
25 kravene 1 – 20, for anvendelse ved behandling av en patologisk sykdom som blir mediert av sklerostin eller som er assosiert med et øket nivå av sklerostin, for eksempel en ben-relatert sykdom så som osteoporose.
- 23.** Anvendelse av antistoffet eller den antigenbindende del ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20 for fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av en patologisk sykdom som blir mediert av sklerostin eller som er

assosiert med et øket nivå av sklerostin, for eksempel en ben-relatert sykdom så som osteoporose.

- 24.** Antistoff eller antigenbindende del derav for anvendelse ifølge krav 22, eller anvendelse ifølge krav 23, hvor den benrelaterte sykdommen er valgt fra gruppen
- 5 omfattende primær og sekundær osteoporose, osteopenia, osteomalacia, osteogenesis imperfecta, avaskulær nekrose også kjent som osteonekrose, brudd og implantatleging innbefattende dentale implantater og hofte-implantater, bentap grunnet andre sykdommer så som bentap assosiert med HIV-infeksjon, kreft eller artritt.
- 10 **25.** Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20, og én eller flere av en farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynningsmiddel eller bæremiddel.
- 26.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 25, ytterligere omfattende andre aktive bestanddeler.
- 15 **27.** Isolert polynukleotidsekvens som koder for antistoffet eller den antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20.
- 28.** Klonings- eller ekspresjonsvektor omfattende én eller flere polynukleotidsekvenser ifølge krav 27.
- 20 **29.** Vertscelle omfattende én eller flere klonings- eller ekspresjonsvektorer ifølge krav 28.
- 30.** Fremgangsmåte for fremstilling av en antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20, omfattende å dyrke vertscellen ifølge krav 29 og isolere nevnte antistoff eller antigenbindende del derav.
- 25 **31.** Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 25 eller krav 26, for anvendelse ved behandling eller profylakse av en patologisk sykdom som blir mediert av sklerostin eller som er assosiert med et øket nivå av sklerostin.
- 32.** Anvendelse av antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20, for fremstilling av et medikament for anvendelse ved

behandling eller profylakse av en patologisk sykdom som er mediert av sklerostin eller som er assosiert med et øket nivå av sklerostin.

33. Diagnostisk sett omfattende et antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20.

5 **34.** In vitro fremgangsmåte for å identifisere en celle eller vev som uttrykker sklerostin, hvor fremgangsmåten omfatter å sette nevnte celle eller vev i kontakt med et antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20, hvor nevnte antistoff eller antigenbindende del derav ytterligere omfatter en påvisbar markør;

10 eventuelt hvor nevnte markør er radioaktiv, fluorescent, magnetisk, paramagnetisk eller kjemiluminescent.

35. Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20 og (i) zoledroninsyre, (ii) et anti-DKK1 antistoff, (iii) alendronat, (iv) et anti-LRP4 antistoff, (v) hPTH og/eller (vi) paratyroidhormon-friggjørende
15 midler så som calcsilytiske midler, for anvendelse ved behandling av en patologisk sykdom som er mediert av sklerostin eller som er assosiert med et øket nivå av sklerostin.

36. Anvendelse av antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20 og (i) zoledroninsyre, (ii) et anti-DKK1 antistoff, (iii)
20 alendronat, (iv) et anti-LRP4 antistoff, (v) hPTH og/eller (vi) paratyroidhormon-friggjørende midler så som calcsilytiske midler, for fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av en patologisk sykdom som er mediert av sklerostin eller som er assosiert med et øket nivå av sklerostin.

37. Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av
25 kravene 1 – 20 for anvendelse ved behandling av en patologisk sykdom som er mediert av sklerostin eller som er assosiert med et øket nivå av sklerostin, hvor nevnte antistoff eller antigenbindende del derav anvendes i forbindelse med (i) zoledroninsyre, (ii) et anti-DKK1 antistoff, (iii) alendronat, (iv) et anti-LRP4 antistoff, (v) hPTH og/eller (vi) paratyroidhormon-friggjørende midler så som
30 calcsilytiske midler.

38. Anvendelse av antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 -20, for fremstilling av et medikament for anvendelse ved

behandling av en patologisk sykdom som er mediert av sklerostin eller som er
 assosiert med et øket nivå av sklerostin, hvor nevnte antistoff eller
 antigenbindende del derav anvendes i forbindelse med (i) zoledroninsyre, (ii) et
 anti-DKK1 antistoff, (iii) alendronat, (iv) et anti-LRP4 antistoff, (v) hPTH og/eller
 5 (vi) paratyroidhormon-frigjørende midler så som calcsilytiske midler.

39. (i) Zoledroninsyre, (ii) et anti-DKK1 antistoff, (iii) alendronat, (iv) et anti-
 LRP4 antistoff, (v) hPTH og/eller (vi) paratyroidhormon-frigjørende midler så som
 calcsilytiske midler for anvendelse ved behandling av en patologisk sykdom som blir
 mediert av sklerostin eller som er assosiert med et øket nivå av sklerostin, hvor
 10 medikamentet anvendes i forbindelse med et antistoff eller antigenbindende del
 derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20.

40. Anvendelse av (i) zoledroninsyre, (ii) et anti-DKK1 antistoff, (iii) alendronat,
 (iv) et anti-LRP4 antistoff, (v) hPTH og/eller (vi) paratyroidhormon-frigjørende
 midler så som calcsilytiske midler for anvendelse ved behandling av en patologisk
 15 sykdom som blir mediert av sklerostin eller som er assosiert med et øket nivå av
 sklerostin hvor medikamentet anvendes i forbindelse med et antistoff eller
 antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20.

41. Antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av
 kravene 1 – 20, for anvendelse ved behandling av en patologisk sykdom som er
 20 mediert av sklerostin eller som er assosiert med et øket nivå av sklerostin, hvor
 pasienten på forhånd har blitt administrert (i) zoledroninsyre, (ii) et anti-DKK1
 antistoff, (iii) alendronat, (iv) et anti-LRP4 antistoff, (v) hPTH og/eller (vi)
 paratyroidhormon-frigjørende midler så som calcsilytiske midler.

42. Anvendelse av antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som
 25 helst av kravene 1 – 20 for fremstilling av et medikament til behandling av en
 sykdom som er mediert av sklerostin eller som er assosiert med et øket nivå av
 sklerostin, hvor pasienten på forhånd har blitt administrert (i) zoledroninsyre, (ii) et
 anti-DKK1 antistoff, (iii) alendronat, (iv) et anti-LRP4 antistoff, (v) hPTH og/eller
 (vi) paratyroidhormon-frigjørende midler så som calcsilytiske midler.

43. (i) Zoledroninsyre, (ii) et anti-DKK1 antistoff, (iii) alendronat, (iv) et anti-
 LRP4 antistoff, (v) hPTH og/eller (vi) paratyroidhormon-frigjørende midler så som
 calcsilytiske midler for anvendelse ved behandling av en patologisk sykdom som er
 30 mediert av sklerostin eller som er assosiert med et øket nivå av sklerostin, hvor

pasienten på forhånd har blitt administrert et antistoff eller et antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20.

44. Anvendelse av (i) zoledroninsyre, (ii) et anti-DKK1 antistoff, (iii) alendronat, (iv) et anti-LRP4 antistoff, (v) hPTH og/eller (vi) paratyroidhormon-frigjørende midler så som calsiytiske midler ved fremstilling av et medikament til behandling av en patologisk sykdom som er mediert av sklerostin eller som er assosiert med et øket nivå av sklerostin, hvor pasienten på forhånd har blitt administrert et antistoff eller antigenbindende del derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 20.

45. Antistoff eller antigenbindende del derav eller (i) zoledroninsyre, (ii) et anti-DKK1 antistoff, (iii) alendronat, (iv) et anti-LRP4 antistoff, (v) hPTH og/eller (vi) paratyroidhormon-frigjørende midler så som calsiytiske midler for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 36, 38, 40, 42 eller 44, hvor hPTH er hPTH(1-34).

46. Antistoff eller antigenbindende del derav eller (i) zoledroninsyre, (ii) et anti-DKK1 antistoff, (iii) alendronat, (iv) et anti-LRP4 antistoff, (v) hPTH og/eller (vi) paratyroidhormon-frigjørende midler så som calsiytiske midler for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 35, 37, 39, 41 eller 43, eller anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 36, 38, 40, 42 eller 44, hvor den benrelaterte sykdommen er minst én av primær og sekundær osteoporose, osteopenia, osteomalacia, osteogenesis imperfecta, avaskulær nekrose også kjent som osteonekrose, brudd og implantatheling innbefattende dentalimplantater og hofteimplantater, bentap grunnet andre sykdommer så som bentap assosiert med HIV-infeksjon, kreft eller artritt.