



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2651975 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/10 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.12.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.09
(86)	European Application Nr.	11848839.4
(86)	European Filing Date	2011.12.14
(87)	The European Application's Publication Date	2013.10.23
(30)	Priority	2010.12.14, US, 423085 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	National University of Singapore, 21 Lower Kent Ridge Road, Singapore 119077, SG-Singapore DSO National Laboratories, 20 Science Park Drive, Singapore 118230, SG-Singapore
(72)	Inventor	MACARY, Paul Anthony, c/o National University of SingaporeYong Loo Lin School of MedicineDepartment of Microbiology21 Lower Kent Ridge Road, Singapore 119077, SG-Singapore TEOH, Ee Ping Evelyn, c/o National University of SingaporeYong Loo Lin School of MedicineDepartment of Microbiology21 Lower Kent Ridge Road, Singapore 119077, SG-Singapore HANSON, Brendon John, c/o DSO National Laboratories20 Science Park Drive, Singapore 118230, SG-Singapore TEO, En Wei, c/o National University of SingaporeYong Loo Lin School of MedicineDepartment of Microbiology21 Lower Kent Ridge Road, Singapore 119077, SG-Singapore LIM, Angeline Pei Chiew, c/o DSO National Laboratories20 Science Park Drive, Singapore 118230, SG-Singapore NG, Mah Lee Mary, c/o National University of SingaporeYong Loo Lin School of MedicineDepartment of Microbiology21 Lower Kent Ridge Road, Singapore 119077, SG-Singapore LOK, Shee Mei, c/o National University of SingaporeDuke-NUS Graduate Medical School21 Lower Kent Ridge Road, Singapore 119077, SG-Singapore KUKKARO, Petra Eveliina, c/o National University of SingaporeDuke-NUS Graduate Medical School21 Lower Kent Ridge Road, Singapore 119077, SG-Singapore

(54)	Title	HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY WITH SPECIFICITY FOR DENGUE VIRUS SEROTYPE 1 E PROTEIN AND USES THEREOF
------	-------	--

(56) References

Cited:

- WO-A1-2010/093335
 WO-A2-2005/056600
 WO-A2-2010/043977
 US-A1- 2009 074 781
 SHEE-MEI LOK ET AL: "Binding of a neutralizing antibody to dengue virus alters the arrangement of surface glycoproteins", NATURE STRUCTURAL & MOLECULAR BIOLOGY, vol. 15, no. 3, 10 February 2008 (2008-02-10), pages 312-317, XP055112355, ISSN: 1545-9993, DOI: 10.1038/nsmb.1382
 BIMMI SHRESTHA ET AL: "The Development of Therapeutic Antibodies That Neutralize Homologous and Heterologous Genotypes of Dengue Virus Type 1", PLOS PATHOGENS, vol. 6, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01), page e1000823, XP055112389, DOI: 10.1371/journal.ppat.1000823
 TEOH EE PING ET AL: "The Structural Basis for Serotype-Specific Neutralization of Dengue Virus by a Human Antibody", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 4, no. 139, June 2012 (2012-06), XP009177435,
 GANG ZOU ET AL: "Resistance analysis of an antibody that selectively inhibits dengue virus serotype-1", ANTIVIRAL RESEARCH, vol. 95, no. 3, 1 September 2012 (2012-09-01), pages 216-223, XP55112152, ISSN: 0166-3542, DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.06.010
 BELTRAMELLO, M. ET AL.: 'The Human Immune Response to Dengue Virus Is Dominated by Highly Cross-Reactive Antibodies Endowed with Neutralizing and Enhancing Activity' CELL HOST & MICROBE vol. 8, no. 3, 16 September 2010, pages 271 - 283, XP055071759
 SCHIEFFELIN, J.S. ET AL.: 'Neutralizing and non-neutralizing monoclonal antibodies against dengue virus E protein derived from a naturally infected patient' VIROLOGY JOURNAL vol. 7, no. 28, 04 February 2010, pages 1 - 11, XP021069056

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 fragment derav som binder spesifikt til et Dengue virus serotype 1 kappe (E)-protein eller fragment derav, hvor antistoffet er et humant antistoff med nøytraliserende aktivitet som binder over to E-proteiner i et virus,
 5 hvor bindingen over to E-proteiner omfatter binding til DI og hengselet mellom DI og II på ett E-protein og DIII av et tilstøtende E-protein.
2. Antistoff eller fragment derav ifølge krav 1, hvor antistoffet eller fragmentet derav er valgt fra gruppen bestående av: (a) et helt immunoglobulin-molekyl; (b) et ScFv; (c) et Fab-fragment; (d) et F(ab')₂; og (e) et disulfid-bindet Fv.
- 10 3. Antistoff eller fragment derav ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet eller fragmentet derav omfatter:
 et tungkjede immunoglobulin konstant domene valgt fra gruppen bestående av: (a) et humant IgM konstant domene; (b) et humant IgG1 konstant domene; (c) et humant IgG2 konstant domene; (d) et humant IgG3
 15 konstant domene; (e) et humant IgG4 konstant domene; og (f) et humant IgA 1/2 konstant domene.
4. Antistoff eller fragment derav ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet eller fragmentet derav omfatter:
 en tung kjede omfattende minst én CDR valgt fra gruppen CDR med
 20 aminosyresekvensen SYGMH, VIWYDGSKTYYGDSVKG eller GIAGGWAFW.
5. Antistoff eller fragment derav ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet eller fragmentet derav omfatter:
 en tung kjede omfattende tre CDR med aminosyresekvensene SYGMH, VIWYDGSKTYYGDSVKG og GIAGGWAFW.
- 25 6. Antistoff eller fragment derav ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet eller fragmentet derav omfatter:
 en tung kjede med aminosyresekvensen
 EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDG
 SKTYYGDSVKGRFTISKDNSKKMVNLQMDSLGVEDTAFYYCARGIAGGWAFWGWIDL
 30 WGQGTTLTVSS.

- 7.** Antistoff eller fragment derav ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet eller fragmentet derav omfatter:
- en tung kjede-ramme av IGHV1-2*02 og minst én av CDR med aminosyresekvensen SYGMH, VIWYDGSKTYYGDSVKG eller GIAGGWAFW.
- 5 **8.** Antistoff eller fragment derav ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet eller fragmentet derav omfatter:
- et lettkjede immunoglobulin konstant domene valgt fra gruppen bestående av: (a) et humant Ig kappa konstant domene; og (b) et humant Ig lambda konstant domene.
- 10 **9.** Antistoff eller fragment derav ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet eller fragmentet derav omfatter:
- en lett kjede omfattende minst ett CDR valgt fra gruppen av CDR med aminosyresekvensene RASQNVYSYLG, GVTSRAT eller QQYAG.
- 10.** Antistoff eller fragment derav ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet eller
15 fragmentet derav omfatter:
- en lett kjede omfattende tre CDR med aminosyresekvensene RASQNVYSYLG, GVTSRAT og QQYAG.
- 11.** Antistoff eller fragment derav ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet eller
20 fragmentet derav omfatter:
- en lett kjede med aminosyresekvensen
DVVMTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQNVYSYLGWYQHKPGRSPRLLIFGVTSRATG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSAYTFGQGTKVEIKR
eller
DIVMTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQNVYSYLGWYQHKPGRSPRLLIFGVTSRATG
25 VPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSAYTFGQGTKVEIKR.
- 12.** Antistoff eller fragment derav ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet eller fragmentet derav omfatter:
- en lettkjederamme av IGKV3-20*01 og minst én av CDR med aminosyresekvensene RASQNVYSYLG, GVTSRAT eller QQYAG.

13. Antistoff eller fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 12, hvor antistoffet:

binder til et Dengue-virus som har bindingsspesifisiteten av et antistoff med tungkjede aminosyresekvensen

5 EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDG
SKTYYGDSVKGRFTISKDNSKMKMVLQMDSLGVEDTAFYYCARGIAGGWAFWGIDL
WGQGTLLTVSS og lettkjede aminosyresekvensen
DIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNVSYLGWYQHHPGRSPRLLIFGVTSRATG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYAGSAYTFGQGTKVEIKR

10 eller

DIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNVSYLGWYQHHPGRSPRLLIFGVTSRATG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYAGSAYTFGQGTKVEIKR.

14. Antistoff eller fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 12, hvor antistoffet:

15 er et antistoff med tungkjede aminosyresekvensen

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDG
SKTYYGDSVKGRFTISKDNSKMKMVLQMDSLGVEDTAFYYCARGIAGGWAFWGIDL
WGQGTLLTVSS og lettkjede aminosyresekvensen

20 DIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNVSYLGWYQHHPGRSPRLLIFGVTSRATG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYAGSAYTFGQGTKVEIKR

eller

DIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQNVSYLGWYQHHPGRSPRLLIFGVTSRATG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYAGSAYTFGQGTKVEIKR.

15. Antistoff eller fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 14, hvor antistoffet eller fragmentet derav binder til et antigen med en affinitetskonstant (K_D) på mindre enn 1×10^{-8} M og binder eventuelt til et antigen med en affinitetskonstant (K_D) på mindre enn 1×10^{-9} M.

16. Antistoff eller fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 15, hvor antistoffet er avledet fra en B-celle hos et individ som har bra fra en Dengue virusinfeksjon.

17. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet eller fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 16 samt et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel som er effektivt til å redusere eller forebygge Dengue virusinfeksjon i et individ.

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 17 ytterligere omfattende et andre middel.

19. Antistoff eller fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 16 for anvendelse i en fremgangsmåte med passiv immunisering mot Dengue virusinfeksjon omfattende administrasjon til et individ av en effektiv mengde av antistoffet eller fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 16.

20. Antistoff eller fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 16 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av Dengue virusinfeksjon omfattende administrasjon til et individ som har behov for dette av en mengde antistoff eller fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 16 som er effektiv til å redusere eller forebygge sykdommen.

21. Antistoff for anvendelse ifølge krav 20, hvor:
antistoffet administreres intravenøst (IV), subkutan (SC), intramuskulært (IM), transdermalt eller oralt; eller
antistoffet administreres i en mengde innen området 1 til 100 milligram per kilogram av individets kroppsvekt; eller
nevnte anvendelse omfatter ytterligere administrasjon av et andre middel, eventuelt hvor det andre middelet er et antiviralt medikament eller bedøvende medikament.

22. Isolert nukleinsyre som koder for antistoffet eller fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 16.

23. Ekspresjonsvektor omfattende nukleinsyren ifølge krav 22.

24. Vertscelle omfattende ekspresjonsvektoren ifølge krav 23, eventuelt hvor vertscellen er en bakteriecelle, en eukaryot celle eller en pattedyrscelle.