



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2700651 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.04.10
(86)	European Application Nr.	13185422.6
(86)	European Filing Date	2009.07.17
(87)	The European Application's Publication Date	2014.02.26
(30)	Priority	2008.07.18, US, 82078 P 2009.03.20, US, 162121 P
(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 ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(62)	Divided application	EP2321352, 2009.07.17
(73)	Proprietor	Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA Domantis Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Storbritannia
(72)	Inventor	McKinnon, Murray, 55 Willowbrook Drive, Doylestown, PA 18901, USA Nadler, Steven G., 15 Houghton Road, Princeton, NJ 08540, USA Suchard, Suzanne J., 3207 NE Jarrett St., Portland, OR 97211, USA Classon, Brendan, 173 Jefferson Road, Princeton, NJ 08540, USA Holmes, Steve, c/o Domantis Limited 315 Cambridge Science Park, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WG, Storbritannia Ignatovich, Olga, c/o Domantis Limited 315 Cambridge Science Park, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WG, Storbritannia Plummer, Christopher, c/o Domantis Limited 315 Cambridge Science Park, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WG, Storbritannia Grant, Steve, c/o Domantis Limited 315 Cambridge Science Park, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WG, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	Compositions monovalent for CD28 binding and methods of use
------	-------	--

(56) References

Cited:

US-A1- 2008 038 273, US-A1- 2008 095 774, US-A1- 2002 006 403, WO-A-2008/071447

VANHOVE B ET AL: "Selective blockade of CD28 and not CTLA-4 with a single-chain Fv-alpha1-antitrypsin fusion antibody", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 102, no. 2, 15 July 2003 (2003-07-15) , pages 564-570, XP002334754, ISSN: 0006-4971

CHAPMAN ANDREW P: "PEGylated antibodies and antibody fragments for improved therapy: A review", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 54, no. 4, 17 June 2002 (2002-06-17), pages 531-545, XP002300924, ISSN: 0169-409X

JANG MEI-SHIANG ET AL: "A blocking Anti-CD28-specific antibody induces long-term heart allograft survival by suppression of the PKC theta-JNK signal pathway", TRANSPLANTATION, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 85, no. 7, 15 April 2008 (2008-04-15) , pages 1051-1055, XP009106683, ISSN: 0041-1337

MUYLDERMANS S: "Single domain camel antibodies: current status", REVIEWS IN MOLECULAR BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 74, no. 4, 1 June 2001 (2001-06-01), pages 277-302, XP001057480, ISSN: 1389-0352

HOLT L J ET AL: "Domain antibodies: proteins for therapy", TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, no. 11, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 484-490, XP004467495, ISSN: 0167-7799

STUART RODNEY W ET AL: "Targeting T cell costimulation in autoimmune disease.", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS JUN 2002, vol. 6, no. 3, June 2002 (2002-06), pages 275-289, XP009125144, ISSN: 1744-7631

ARBABI GHAHROUDI M ET AL: "Selection and identification of single domain antibody fragments from camel heavy-chain antibodies", FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 414, no. 3, 15 September 1997 (1997-09-15), pages 521-526, XP004261105, ISSN: 0014-5793

GUILLONNEAU CAROLE ET AL: "Anti-CD28 antibodies modify regulatory mechanisms and reinforce tolerance in CD40Ig-treated heart allograft recipients", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 179, no. 12, December 2007 (2007-12), pages 8164-8171, XP002553613, ISSN: 0022-1767

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 enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff som binder til CD28, omfattende
5 CDR1-sekvensen av SEQ ID NO: 636, CDR2-sekvensen med SEQ ID NO: 637 og CDR3-
sekvensen med SEQ ID NO: 638.

2. Enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff ifølge krav 1, omfattende en
aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 533,
10 SEQ ID NO: 534, SEQ ID NO: 535, SEQ ID NO: 536, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 538,
SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 540, SEQ ID NO: 541, SEQ ID NO: 542, SEQ ID NO: 544,
SEQ ID NO: 545, og SEQ ID NO: 546.

3. Enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet
15 er bundet til en polyetylenglykol (PEG) ved en PEGylerings-reaksjon.

4. Enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff ifølge krav 3, hvor PEG er lineær.

5. Enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff ifølge krav 3, hvor PEG er forgrenet.
20

6. Enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene
3-5, hvor PEG er ca. 10 til ca. 50 kD.

7. Enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff ifølge krav 3 eller krav 4, omfattende
25 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 543, hvor PEG er en 30 kD lineær PEG, og hvor PEG-
polymeren er bundet til D70C-cysteinresten.

8. Enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff ifølge krav 3 eller krav 5, omfattende
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 543, hvor PEG er en 40 kD forgrenet PEG, og hvor
30 PEG-polymeren er bundet til D70C-cysteinresten.

9. Enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff ifølge krav 3 eller 5, bestående av
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 543, hvor PEG er en 40 kD forgrenet PEG, og hvor
PEG-polymeren er bundet til D70C-cysteinresten.
35

10. Enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff ifølge et hvilket som helst av
kravene 1-9, hvor antistoffet har minst to egenskaper valgt fra gruppen bestående av:

a) har en Kd på ca. 50 nM til ca. 1 pM for binding til CD28,

b) har en $t_{1/2}$ halveringstid på ca. 15 sekunder til ca. 12 timer, og

c) har en $t_{1/2}$ halveringstid på ca. 12 timer til ca. 336 timer.

11. Enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 omfattende aminosyresekvenser av FW1, FW2, FW3 og FW4, hvor sekvensene av FW1, FW2, FW3 og FW4 er forskjellig fra FW1, FW2, FW3 og FW4 av et humant antistoff med ikke mer enn 10 aminosyrer, fortrinnsvis hvor

a) sekvensene til FW1, FW2, FW3 og FW4 er identiske med FW1, FW2, FW3 og FW4 av et humant antistoff, eller

b) sekvensen av FW2 er identisk med FW2 av et humant antistoff.

12. Nukleinsyre som koder det enkelte immunoglobulin-variable-domene-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11.

13. Enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling, lindring eller forebygging av en autoimmun sykdom eller en graft-relatert sykdom, fortrinnsvis en sykdom valgt fra gruppen bestående av en allograft-avvisning, en xenograft-transplantat-avvisning, graft-vs-verts sykdom, systemisk lupus erythematosus, Sjogrens syndrom, multippel sklerose, reumatoid artritt, diabetes, psoriasis, sklerodermi, aterosklerose, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og lupus nephritis.

14. Enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 til anvendelse ifølge krav 13, hvor sykdommen er valgt fra gruppen bestående av systemisk lupus erythematosus, Sjogrens syndrom, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

15. Enkelt immunoglobulin-variabel-domene antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 for anvendelse ifølge krav 13, hvor sykdommen er systemisk lupus erythematosus.

16. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av et enkelt immunoglobulin-variabelt domene antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

17. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16, som videre omfatter et immunosuppressiv / immunmodulerende og / eller antiinflammatorisk middel.