



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2705058 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.06.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.01.10
(86)	European Application Nr.	12726593.2
(86)	European Filing Date	2012.05.04
(87)	The European Application's Publication Date	2014.03.12
(30)	Priority	2011.05.05, US, 201161482802 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE-Tyskland
(72)	Inventor	ROMMELAERE, Heidi, Koepoortkaai 29, B-9000 Gent, BE-Belgia KOLKMAN, Joost Alexander, Voetweg 13, B-9830 Sint-Martens-Latem, BE-Belgia SAUNDERS, Michael John Scott, Avenue de la Jonction 38, B-1190 Brussel, BE-Belgia UNION, Ann, Savooien 15, B-9880 Aalter, BE-Belgia CHVATCHKO, Yolande, 46 chemin du Vuillonex, CH-1232 Confignon, CH-Sveits PROUDFOOT, Amanda E.I., 319 rue de Colvert, F-74140 Chens sur Léman, FR-Frankrike VICARI, Alain, 32 la Ruelle, F-74160 Neydens, FR-Frankrike BRUNIQUEL, Denis, 324 rue des Soldanelles, F-01710 Thoiry, FR-Frankrike CHEVALET, Laurent, 1241 route de Ferrières, F-74350 Cuvat, FR-Frankrike LEGER, Olivier, 603 route des Luches, F-74800 Saint-Sixt, FR-Frankrike
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	AMINO ACID SEQUENCES DIRECTED AGAINST IL-17A, IL-17F AND/OR IL17-A/F AND POLYPEPTIDES COMPRISING THE SAME
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/054059, WO-A2-2008/047134, WO-A2-2009/136286, 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, DOI: 10.1016/J.TIBTECH.2003.08.007, ARBABI GHAIROUDI 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, DOI: 10.1016/S0014-5793(97)01062-4, VINCKE CÉCILE ET AL: "General strategy to humanize a camelid single-domain antibody and identification of a universal humanized nanobody scaffold", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, THE AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, INC, US, vol. 284, no. 5, 30 January 2009 (2009-01-30), pages 3273-3284, XP009124408, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M806889200 [retrieved on 2008-11-14], WO-A2-2010/025400

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.** Polypeptid, omfattende

(i) en første aminosyresekvens omfattende minst ett variabelt immunglobulin-enkeltdomene (ISV) som spesifikt binder til humant IL-17F og til en heterodimer av humant IL-17A og humant IL-17F, men ikke spesifikt binder til humant IL-17A; og

(ii) en andre aminosyresekvens omfattende minst ett variabelt immunglobulin-enkeltdomene (ISV) som spesifikt binder til humant IL-17A, til humant IL-17F og til en heterodimer av humant IL-17A og humant IL-17F.

2. Polypeptidet ifølge krav 1, hvori spesifikk binding er **karakterisert ved** en dissosiasjonsrate ($k_{\text{off}}\text{-rate}$) mellom 10^{-4} s^{-1} og 10^{-6} s^{-1} , bestemt ved overflateplasmonresonans.

3. Polypeptidet ifølge krav 1, hvori spesifikk binding skjer med en K_D på mindre enn 1 nM, bestemt ved overflateplasmonresonans.

4. Polypeptidet ifølge hvilke som helst av kravene 1-3, hvori aminosyresekvensen omfatter en sekvens til et variabelt domene i lettkjeden, en sekvens til et variabelt domene i tungkjeden og/eller et variabelt enkeltdomene VHH.

5. Polypeptidet ifølge hvilke som helst av kravene 1-4, hvori aminosyresekvensen omfatter et polypeptid som har minst 80 % aminosyreidentitet med minst én av aminosyresekvensene med SEQ ID NO: 623 til 693, der det ikke tas hensyn til aminosyrerestene som danner CDR-sekvensen, når graden av aminosyreidentitet skal bestemmes.

6. Polypeptidet ifølge hvilke som helst av kravene 1-5, hvori polypeptidet spesifikt binder til humant IL-17F, hvori polypeptidet binder til en R47A og/eller en R73A og/eller en I86A og/eller en N89A IL-17F-mutant med signifikant redusert affinitet sammenlignet med binding til villtype-IL-17F-sekvensen.

7. Polypeptidet ifølge hvilke som helst av kravene 1-5, hvori den andre aminosyresekvensen spesifikt kan binde til humant IL-17A, IL-17F og IL-17A/F,

hvor den andre aminosyresekvensen binder til en L74A og/eller en Y85A og/eller en N88A IL-17A-mutant med signifikant redusert affinitet sammenlignet med binding til villtype-IL-17A-sekvensen.

- 5 **8.** Polypeptidet ifølge hvilke som helst av kravene 1-7, hvor polypeptidet omfatter en aminosyresekvens valgt fra hvilke som helst av SEQ ID NO: 623 til 693 og 826 til 838, hvor aminosyresekvensen kan omfatte opptil 6 enkelte aminosyresubstitusjoner, -delesjoner og/eller -insersjoner.
- 10 **9.** Polypeptidet ifølge hvilke som helst av kravene 1-7, hvor polypeptidet omfatter en aminosyresekvens valgt fra hvilke som helst av SEQ ID NO: 623 til 693 og 826 til 838, hvor aminosyresekvensen kan omfatte opptil 3 enkelte aminosyresubstitusjoner, -delesjoner og/eller -insersjoner.
- 15 **10.** Polypeptidet ifølge krav 9, hvor polypeptidet omfatter eller består av aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 836.
- 20 **11.** Polypeptidet ifølge hvilke som helst av kravene 1-10, hvor polypeptidet omfatter
 - (i) en første aminosyresekvens valgt fra hvilke som helst av SEQ ID NO: 640-649, som spesifikt binder til humant IL-17F og til en heterodimer av humant IL-17A og humant IL-17F, men ikke spesifikt binder til humant IL-17A; og
 - (ii) en andre aminosyresekvens valgt fra hvilke som helst av SEQ ID NO: 650-693, som spesifikt binder til humant IL-17A, til humant IL-17F og til en
- 25 heterodimer av humant IL-17A og humant IL-17F;
hvor den første og andre aminosyresekvensen kan samlet sett omfatte opptil 6 enkelte aminosyresubstitusjoner, -delesjoner og/eller -insersjoner.
- 30 **12.** Polypeptidet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse i behandling av en sykdom.
- 35 **13.** Polypeptidet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse i behandling av systemisk lupus erythematosus, revmatoid artritt, osteoartritt, juvenil kronisk artritt, spondyloartropatier, systemisk sklerose, idiopatiske inflammatoriske myopatiser, Sjögrens syndrom, systemisk vaskulitt, sarkoidose, autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun trombocytopeni, tyroiditt, diabetes mellitus, immunmediert nyresykdom, demyelinerende sykdommer i det sentrale

og perifere nervesystemet så som multippel sklerose, idiopatisk demyelinerende polyneuropati eller Guillain-Barre-syndrom og kronisk inflammatorisk demyelinerende polyneuropati, hepatobiliære sykdommer så som infeksøs, autoimmun kronisk aktiv hepatitt, primær biliær cirrhose, granulomatøs hepatitt og skleroserende kolangitt, inflammatorisk tarmsykdom, glutensensitiv enteropati og Whipples sykdom, autoimmune eller immunmedierte hudsykdommer inkludert bulløse hudsykdommer, erythema multiforme og kontaktdermatitt, psoriasis, allergiske sykdommer så som astma, allergisk rinitt, atopisk dermatitt, næringsmiddelhypersensitivitet og urtikaria, immunologiske sykdommer i lungen så som eosinofil pneumoni, idiopatisk pulmonal fibrose og hypersensitivitetspneumonitt, transplantasjonsassosierte sykdommer inkludert transplantatavstøtning og transplantat-mot-vert-sykdom.

14. Farmasøytisk sammensetning omfattende et polypeptid ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 11 og en farmasøytisk akseptabel eksipient for anvendelse i behandling av systemisk lupus erythematosus, revmatoid artritt, osteoartritt, juvenil kronisk artritt, spondyloartropatier, systemisk sklerose, idiopatiske inflammatoriske myopatis, Sjögrens syndrom, systemisk vaskulitt, sarkoidose, autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun trombocytopeni, tyroiditt, diabetes mellitus, immunmediert nyresykdom, demyelinerende sykdommer i det sentrale og perifere nervesystemet så som multippel sklerose, idiopatisk demyelinerende polyneuropati eller Guillain-Barre-syndrom og kronisk inflammatorisk demyelinerende polyneuropati, hepatobiliære sykdommer så som infeksøs, autoimmun kronisk aktiv hepatitt, primær biliær cirrhose, granulomatøs hepatitt og skleroserende kolangitt, inflammatorisk tarmsykdom, glutensensitiv enteropati og Whipples sykdom, autoimmune eller immunmedierte hudsykdommer inkludert bulløse hudsykdommer, erythema multiforme og kontaktdermatitt, psoriasis, allergiske sykdommer så som astma, allergisk rinitt, atopisk dermatitt, næringsmiddelhypersensitivitet og urtikaria, immunologiske sykdommer i lungen så som eosinofil pneumoni, idiopatisk pulmonal fibrose og hypersensitivitetspneumonitt, transplantasjonsassosierte sykdommer inkludert transplantatavstøtning og transplantat-mot-vert-sykdom.

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende et polypeptid ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 11 og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

16. Polynukleotid som koder for et polypeptid ifølge hvilke som helst av kravene 1-11.