



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2714735 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.07.21
(86)	European Application Nr.	12792320.9
(86)	European Filing Date	2012.06.01
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.09
(30)	Priority	2011.06.03, US, 201161493230 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	XOMA Technology Ltd., 2200 Powell Street, Suite 310, Emeryville, CA 94608, USA
(72)	Inventor	BEDINGER, Daniel, c/o Xoma Corporation2910 Seventh Street, Berkeley, CA 94710, USA KHAN, Shireen, S., c/o Xoma Corporation2910 Seventh Street, Berkeley, CA 94710, USA MIRZA, Amer, c/o Xoma Corporation2910 Seventh Street, Berkeley, CA 94710, USA NARASIMHA, Ajay, J., c/o Xoma Corporation2910 Seventh Street, Berkeley, CA 94710, USA TAKEUCHI, Toshihiko, c/o XOMA Corporation2910 Seventh Street, Berkeley, CA 94710, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **ANTIBODIES SPECIFIC FOR TGF-BETA**

(56) References
Cited: US-A1- 2005 276 802
 US-A1- 2006 251 658
 US-B1- 6 790 938

US-A1- 2010 322 924

US-B1- 6 328 963

US-A1- 2010 297 636

US-A1- 2010 047 243

US-A1- 2008 292 638

US-A1- 2011 008 364

US-B2- 7 763 244

US-A1- 2009 258 005

US-A1- 2011 065 176

US-B2- 7 919 593

WO-A1-2010/003118

"Current trends in monoclonal antibody development and manufacturing", , 1 January 2010 (2010-01-01), XP055263136, Retrieved from the Internet:

URL:http://www.pharmagateway.net/PDFDocuments/Books/BookID1136/Chapter_frontmatter/978-0-387-76642-3_shire_fm.pdf [retrieved on 2016-04-06]

DATABASE UNIPROT [Online] 08 February 2011 GIOIA ET AL., XP003032836 Database accession no. A8FJD4

MACLELLAN W R ET AL: "GENETIC DISSECTION OF CARDIAC GROWTH CONTROL PATHWAYS", ANNUAL REVIEW OF PHYSIOLOGY, ANNUAL REVIEWS, INC., PALO ALTO, CA, US, vol. 62, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 289-319, XP009077744, ISSN: 0066-4278, DOI: 10.1146/ANNUREV.PHYSIOL.62.1.289

DATABASE UNIPROT [Online] 31 May 2011 LUCAS ET AL., XP003032837 Database accession no. F2JKF8

HOEFER M ET AL: "ANTI-(TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA) ANTIBODIES WITH PREDEFINED SPECIFICITY INHIBIT METASTASIS OF HIGHLY TUMORIGENIC HUMAN XENOTRANSPLANTS IN NU/NU MICE", CANCER IMMUNOLOGY AND IMMUNOTHERAPY, SPRINGER-VERLAG, BERLIN, DE, vol. 41, no. 5, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 302-308, XP000644718, ISSN: 0340-7004, DOI: 10.1007/S002620050232

SWATI BISWAS ET AL: "Inhibition of TGF-[beta] with neutralizing antibodies prevents radiation-induced acceleration of metastatic cancer progression", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 117, no. 5, 1 May 2007 (2007-05-01), pages 1305-1313, XP55155586, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI30740

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/>

[EP2714735]

1

Patentkrav

1. Antistoff som binder transformerende vekstfaktor beta (TGF β)₁, TGF β ₂ og TGF β ₃ omfattende:

- 5 (a) en aminosyresekvens i tungkjeden CDR1 angitt i SEQ ID NO: 19;
(b) en aminosyresekvens i tungkjeden CDR2 angitt i SEQ ID NO: 20; og
(c) en aminosyresekvens i tungkjeden CDR3 angitt i SEQ ID NO: 21;
(d) en aminosyresekvens i lettkjeden CDR1 angitt i SEQ ID NO: 22;
(e) en aminosyresekvens i lettkjeden CDR2 angitt i SEQ ID NO: 23; og

- 10 (f) en aminosyresekvens i lettkjeden CDR3 angitt i SEQ ID NO: 24;
hvor i antistoffet binder til TGF β ₁ og TGF β ₂ med større affinitet enn TGF β ₃, og
binder TGF β ₁ og TGF β ₂ med en affinitet K_d på 10⁻⁹ M eller mindre målt ved
overflateplasmonresonans eller kinetisk eksklusjonsassay.

- 15 **2.** Antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, ytterligere
omfattende en konstant region i tungkjeden, hvor i den konstante regionen i
tungkjeden er en modifisert eller umodifisert IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, et fragment
derav eller kombinasjoner derav.

- 20 **3.** Antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, i hvilket én
eller flere strukturaminozyrer i lettkjeden er erstattet med tilsvarende
aminozyre(r) fra en annen aminosyresekvens av humane antistoffer.

- 25 **4.** Antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor i
antistoffet har en aminosyresekvens i den variable regionen i tungkjeden angitt i
SEQ ID NO: 6 og en aminosyresekvens i den variable regionen i lettkjeden angitt
i SEQ ID NO: 8.

- 30 **5.** Antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, ytterligere
omfattende en konstant region i en human lettkjede festet til den variable regionen
i lettkjeden.

[EP2714735]

2

6. Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori antistoffet nøytraliserer aktiviteten til TGFβ1 og TGFβ2 i større grad enn TGFβ3.

5 **7.** Isolert nukleinsyremolekyl omfattende en nukleotidsekvens som koder for tungkjeden, og en nukleotidsekvens som koder for lettkjeden til et antistoff, hvori det samme nukleinsyremolekylet koder for tungkjeden og lettkjeden; eller
isolerte nukleinsyremolekyler omfattende en nukleotidsekvens som koder for tungkjeden, og en nukleotidsekvens som koder for lettkjeden til et antistoff, hvori
10 ulike nukleinsyremolekyler koder for tungkjeden og lettkjeden;
hvori antistoffet er ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.

8. Ekspresjonsvektor eller ekspresjonsvektorer som omfatter nukleinsyremolekylet eller nukleinsyremolekylene ifølge krav 7, hvori
15 nukleotidsekvensen som koder for tungkjeden, og nukleotidsekvensen som koder for lettkjede, hver er operativt bundet til en ekspresjonskontrollsekvens.

9. Vertscelle omfattende vektoren eller vektorene ifølge krav 8 eller et nukleinsyremolekyl eller nukleinsyremolekyler ifølge krav 7.

20 **10.** Vertscellen ifølge krav 9, omfattende et nukleinsyremolekyl eller nukleinsyremolekyler som koder for en variabel region i tungkjeden og i lettkjeden, hvori nukleinsyrene i tungkjeden og i lettkjeden uttrykkes av ulike nukleinsyrer eller på den samme nukleinsyren.

25 **11.** Fremgangsmåte for å anvende vertscellen ifølge krav 9 eller 10 for å fremstille et antistoff, omfattende å dyrke vertscellen ifølge krav 9 eller 10 under egnede betingelser og gjenvinne antistoffet.

12. Steril farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet ifølge et hvilket
30 som helst av kravene 1-6 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

13. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling

[EP2714735]

av kreft eller fibrose, der fremgangsmåten omfatter trinnet med å administrere til et individ med behov for dette en terapeutisk effektiv mengde av antistoffet eller den farmasøytiske sammensetningen.

5 **14.** Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos et individ med behov for dette.

10 **15.** Antistoffet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 14, hvori antistoffet eller sammensetning øker antallet av naturlige drepe (NK) -celler i en tumor og/eller forbedrer NK-cellenes cytolytiske aktivitet.

15 **16.** Antistoffet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 14, hvori antistoffet eller sammensetning reduserer antallet av regulatoriske T-celler i en tumor og/eller inhiberer funksjonen til regulatoriske T-celler.

20 **17.** Antistoffet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 14, hvori antistoffet eller sammensetningen øker antallet av cytotoksiske celler (CTL-er) i en tumor og/eller forbedrer CTL-funksjonen.

18. Antistoffet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 14, hvori antistoffet reduserer antallet av myeloid-avledede suppressorceller (MDSC) i en tumor og/eller inhiberer MDSC-funksjonen.

25 **19.** Antistoffet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 14, hvori antistoffet reduserer antallet av dendrittiske celler (DC) i en tumor og/eller inhiberer den tolerogene funksjonen til dendrittiske celler.

30 **20.** Antistoffet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 19, hvori kreften er valgt fra gruppen bestående av lungekreft, prostatakreft, brystkreft, hepatocellulær kreft, spiserørskreft, kolorektal kreft, bukspyttkjertelkreft, blærekreft, nyrekreft, eggstokkreft, magekreft, fibrotisk kreft, gliom og melanom.

[EP2714735]

21. Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av fibrose hos et individ med behov for dette.