



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2734549 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 39/395 (2006.01)**  
**A61P 17/04 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                  |
|------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2017.10.16                                                                                                                                       |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2017.05.24                                                                                                                                       |
| (86) | European Application Nr.                                             | 12748547.2                                                                                                                                       |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2012.07.05                                                                                                                                       |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2014.05.28                                                                                                                                       |
| (30) | Priority                                                             | 2011.07.21, US, 201161510268 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                                                           | Zoetis Services LLC, 10 Sylvan Way, Parsippany, NJ 07054, US-USA                                                                                 |
| (72) | Inventor                                                             | BAMMERT, Gary F., 5339 Woodmont Drive, PortageMichigan 49002, US-USA<br>DUNHAM, Steven A., 3939 Old Colony Road, KalamazooMichigan 49008, US-USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                            |

---

(54) Title **MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST DOG INTERLEUKIN-31**

(56) References Cited:

WO-A1-2006/122079  
WO-A2-2007/143231  
WO-A2-2011/047262  
US-A1- 2009 252 732  
MIZUNO T ET AL: "Molecular cloning of canine interleukin-31 and its expression in various tissues", VETERINARY IMMUNOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 131, no. 1-2, 15 September 2009 (2009-09-15), pages 140-143, XP026469356, ISSN: 0165-2427, DOI: 10.1016/J.VETIMM.2009.03.014 [retrieved on 2009-03-31]  
ØYSTEIN GRIMSTAD ET AL: "Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis", EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, vol. 18, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 35-43, XP55001458, ISSN: 0906-6705, DOI: 10.1111/j.1600-0625.2008.00766.x  
TAKAOKA A ET AL: "Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis.", EXPERIMENTAL DERMATOLOGY MAR 2006, vol. 15, no. 3, March 2006 (2006-03), pages 161-167, ISSN: 0906-6705  
DILLON STACEY R ET AL: "Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice.", NATURE IMMUNOLOGY JUL 2004, vol. 5, no. 7, July 2004 (2004-07), pages 752-760, ISSN: 1529-2908  
TAKAOKA AKIKO ET AL: "Expression of IL-31 gene transcripts in NC/Nga mice with atopic dermatitis.", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 1 JUN 2005, vol. 516, no. 2, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 180-181, ISSN: 0014-2999  
MAEDA SADATOSHI ET AL: "Production of a monoclonal antibody to canine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and detection of TARC in lesional skin from dogs with

atopic dermatitis.", VETERINARY IMMUNOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY 10 JAN 2005, vol. 103, no. 1-2, 10 January 2005 (2005-01-10), pages 83-92, ISSN: 0165-2427

BILSBOROUGH JANINE ET AL: "IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis.", THE JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY FEB 2006, vol. 117, no. 2, February 2006 (2006-02), pages 418-425, ISSN: 0091-6749

NEIS MARK M ET AL: "Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis.", THE JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY OCT 2006, vol. 118, no. 4, October 2006 (2006-10), pages 930-937, ISSN: 0091-6749

SONKOLY ENIKO ET AL: "IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation.", THE JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY FEB 2006, vol. 117, no. 2, February 2006 (2006-02), pages 411-417, ISSN: 0091-6749

LE SAUX SABINE ET AL: "Molecular dissection of human interleukin-31-mediated signal transduction through site-directed mutagenesis.", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 29 JAN 2010, vol. 285, no. 5, 29 January 2010 (2010-01-29), pages 3470-3477, 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

- 5       **1.** Isolert antistoff som spesifikt binder til hunde-IL-31, hvori antistoffet reduserer, hemmer eller nøytraliserer hunde-IL-31-mediert pSTAT-signalisering i en cellebasert analyse.
- 2.** Antistoffet ifølge krav 1, hvori antistoffet er et monoklonalt antistoff.
- 10       **3.** Antistoffet ifølge krav 2, hvori antistoffet er kimært.
- 4.** Antistoffet ifølge krav 2, hvori antistoffet er fra hund.
- 15       **5.** Det isolerte antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, eller antigenbindende porsjon derav, omfattende minst én av gruppen bestående av: en variabel tung ( $V_H$ )-kjede komplementbestemmende region (CDR)1 som har aminosyresekvensen YYDIN (SEQ ID NO: 1; 11 E12-VH-CDR1), SYDMS (SEQ ID NO: 2; 19D07-VH-CDR1) eller NYGMS (SEQ ID NO: 3; 34D03-VH-CDR1); en variabel tungkjede-CDR2 som har aminosyresekvensen WIFPGDGGTKYNETFKG (SEQ ID NO: 4 ; 11E12-VH-CDR2), TITSGGGYTYSADSVKG (SEQ ID NO: 5 ; 19D07-VH-CDR2) eller TISYGGSYTYPDNIKG (SEQ ID NO: 6 ; 34D03-VH-CDR2); en variabel tungkjede-CDR3 som har aminosyresekvensen ARGGTSVIRDAMDY (SEQ ID NO: 7; 11 E12-VH-CDR3), ARQNWVVGLAY (SEQ ID NO: 8; 19D07-VH-CDR3) eller VRGYGYDTMDY (SEQ ID NO: 9; 34D03-VH-CDR3); og 25 en variant derav som har én eller flere konservative aminosyresubstitusjoner i minst én av CDR1, CDR2 eller CDR3.
- 30       **6.** Det isolerte antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, eller antigenbindende porsjon derav, omfattende minst én av gruppen bestående av: en variabel lett ( $V_L$ )-kjede omfattende en komplementbestemmende region (CDR)1 som har aminosyresekvensen RASESVDNYGISFMH (SEQ ID NO:10; 11E12-VL-CDR1), KSSQSLLNSGNOKNYLA (SEQ ID NO: 11; 19D07-VL-CDR1) eller KASQSVSFAGTGLMH (SEQ ID NO: 12; 34D03-VL-CDR1); 35 en variabel lettkjede-CDR2 som har aminosyresekvensen RASNLES (SEQ ID NO: 13; 11E12-VL-CDR2), GASTRES (SEQ ID NO: 14; 19D07-VL-CDR2) eller RASNLEA (SEQ ID NO: 15; 34D03-VL-CDR2);

en variabel lettkjede-CDR3 som har aminosyresekvensen QQSNKDPLT (SEQ ID NO: 16 ;11E12-VL-CDR3), QNDYSYPYT (SEQ ID NO: 17 ;19D07-VL-CDR3) eller QQSREYPWT (SEQ ID NO: 18 ;34D03-VL-CDR3); og

5 en variant derav som har én eller flere konservative aminosyresubstitusjoner i minst én av CDR1, CDR2 eller CDR3.

**7.** Antistoffet ifølge krav 6 ytterligere omfattende minst én av gruppen bestående av:

10 en variabel tungkjede komplementbestemmende region (CDR)1 som har aminosyresekvensen YYDIN (SEQ ID NO: 1; 11 E12-VH-CDR1), SYDMS (SEQ ID NO: 2 ; 19D07-VH-CDR1) eller NYGMS (SEQ ID NO: 3; 34D03-VH-CDR1);  
 en variabel tungkjede-CDR2 som har aminosyresekvensen  
 WIFPGDGGTKYNETFKG (SEQ ID NO: 4 ; 11 E12-VH-CDR2),  
 15 TITSGGGYTYSADSVKG (SEQ ID NO: 5 ; 19D07-VH-CDR2) eller  
 TISYGGSYTYPDNIKG (SEQ ID NO: 6 ; 34D03-VH-CDR2);  
 en variabel tungkjede-CDR3 som har aminosyresekvensen ARGGTSVIRDAMDY (SEQ ID NO: 7; 11 E12-VH-CDR3), ARQNWVVGLAY (SEQ ID NO: 8 ; 19D07-VH-CDR3) eller VRGYGYDTMDY (SEQ ID NO: 9 ; 34D03-VH-CDR3); og  
 20 en variant derav som har én eller flere konservative aminosyresubstitusjoner i minst én av CDR1, CDR2 eller CDR3.

**8.** Antistoffet ifølge krav 7 omfattende minst én av gruppen bestående av:

25 a) en variabel lettkjede omfattende  
 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLE  
 SGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVETDDVATYYCQQSNKDPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 19; MU-11 E12-VL),  
 DIVMTQTPLSLSVSPGEPASISCRASESVDNYGISFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLE  
 30 SGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEADDAGVYYCQQSNKDPLTFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 20; CAN-11 E12-VL-cUn-FW2),  
 DIVMTQTPLSLSVSPGEPASISCRASESVDNYGISFMHWFQQKPGQSPQLLIYRASNLE  
 SGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEADDAGVYYCQQSNKDPLTFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 21; CAN-11E12-VL-cUn-13),  
 35 DIVMSQSPSSLSVSAGDKVTMSCKSSQSLNSGNQKNYLAWYQQKPWQPPKLLIYGA  
 STRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 22; MU-19D07-VL),

EIVMTQSPASLSLSQEEKVTITCKSSQSLNSGNQKNYLAWYQQKPGQAPKLLIYGAST  
RESGVPSRFSGSGSGTDFSTISSLEPEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID  
NO: 23; CAN-19D07-VL-998-1),

5 DILLTQSPASLAVSLGQRAIISCKASQSVSFAGTGLMHWYQQKPGQAPKLLIYRASNLE  
AGVPTRFSGSGSRTDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSREYPWTFGGGQGTKLEIK (SEQ ID  
NO: 24; MU-34D03-VL) eller

EIVMTQSPASLSLSQEEKVTITCKASQSVSFAGTGLMHWYQQKPGQAPKLLIYRASNLE  
AGVPSRFSGSGSGTDFSTISSLEPEDVAVYYCQQSREYPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID  
NO: 25; CAN-34D03-VL-998-1);

10 b) en variabel tungkjede omfattende

QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFKYDINWVRQRPEQGLEWIGWIFPGDGG  
TKYNETFKGKATLTDDKSSSTAYMQLSRLTSEDSAVYFCARGGTSVIRDAMDYWGQGT  
SVTVSS (SEQ ID NO: 26; MU-11E12-VH),

15 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFKYDINWVRQAPGAGLDWMGWIFPGDG  
GTKYNETFKGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRAGDIAVYYCARGGTSVIRDAMDYWGQG  
TLVTVSS (SEQ ID NO: 27; CAN-11E12-VH-415-1),

EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSSYDMSWVRQIPEKRLEWVATITSGGGYT  
YSADSVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLRSEDTAVYYCARQWVVGGLAYWGQGTTLVT VSA  
(SEQ ID NO: 28; MU-19D07-VH),

20 EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLQWVATITSGGGY  
TYSADSVKGRFTISRDNARNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCARQNWVVGGLAYWGQGTTLV  
TVSS (SEQ ID NO: 29; CAN-19D07-VH-400-1),

EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFSFSNYGMSWVRQTPDKRLEWVATISYGGSY  
TYYPDNIKGRFTISRDNANTLYLQMSSLKSEDTAMYYCVRGYGYDTMDYWGQGTSTV

25 TVSS (SEQ ID NO: 30; MU-34D03-VH) eller

EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLQWVATISYGGSS  
YTYYPDNIKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAMYYCVRGYGYDTMDYWGQGTTL  
VTVSS (SEQ ID NO: 31; CAN-34D03-VH-568-1); og

c) varianter derav som har én eller flere konservative aminosyresubstitusjoner.

30

**9.** Antistoffet ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori antistoffet  
omfatter minst én av gruppen bestående av:

a) en variabel lett kjede omfattende

35 DILLTQSPASLAVSLGQRAIISCKASQSVSFAGTGLMHWYQQKPGQAPKLLIYRASNLE  
AGVPTRFSGSGSRTDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSREYPWTFGGGQGTKLEIK (SEQ ID  
NO: 24; MU-34D03-VL) eller

EIVMTQSPASLSLSQEEKVTITCKASQSVSFAGTGLMHWYQQKPGQAPKLLIYRASNLE  
AGVPSRFSGSGSGTDFSFTISSLEPEDVAVYYCQQSREYPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID  
NO: 25; CAN-34D03-VL-998-1);

b) en variabel tungkjede omfattende

5 EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNYGMSWVRQAPGKGLQWVATISYGG  
YTYYPDNIKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAMYYCVRGYGYDTMDYWGQGT  
LVTSS (SEQ ID NO: 31; CAN-34D03-VH-568-1); og

EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFSFSNYGMSWVRQTPDKRLEWVATIS  
YGGSYTYYPDNIKGRFTISRDNANTLYLQMSSLKSEDAMYYCVRGYGYDTMDYWG  
10 QGTSVTVSS (SEQ ID NO: 30; MU-34D03-VH), eller

c) varianter derav som har én eller flere konservative aminosyresubstitusjoner.

15 **10.** Veterinær sammensetning omfattende en terapeutisk virkningsfull mengde  
av et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.

**11.** Vertscelle som produserer et antistoff ifølge et hvilket som helst av  
kravene 1 til 9.

20 **12.** Isolert nukleinsyre som koder et antistoff som definert av et hvilket som  
helst av kravene 1 til 9, omfattende en nukleinsyresekvens som koder minst én  
av gruppen bestående av:

en variabel tung ( $V_H$ )-kjede komplementbestemmende region (CDR)1 som har  
aminosyresekvensen YYDIN (SEQ ID NO: 1; 11 E12-VH-CDR1), SYDMS (SEQ ID  
25 NO: 2; 19D07-VH-CDR1) eller NYGMS (SEQ ID NO: 3; 34D03-VH-CDR1);

en variabel tungkjede-CDR2 som har aminosyresekvensen  
WIFPGDGGTKYNETFKG (SEQ ID NO: 4; 11 E12-VH-CDR2),  
TITSGGGYTYSADSVKG (SEQ ID NO: 5 ; 19D07-VH-CDR2) eller  
TISYGGSYTYYPDNIKG (SEQ ID NO: 6 ; 34D03-VH-CDR2);

30 en variabel tungkjede-CDR3 som har aminosyresekvensen ARGGTSVIRDAMDY  
(SEQ ID NO: 7; 11E12-VH-CDR3), ARQNWVVGLAY (SEQ ID NO: 8; 19D07-VH-  
CDR3) eller VRGYGYDTMDY (SEQ ID NO: 9 ; 34D03-VH-CDR3); og

en variant derav som har én eller flere konservative aminosyresubstitusjoner i  
minst én av CDR1, CDR2 eller CDR3, og ytterligere omfattende en

35 nukleinsyresekvens som koder minst én av gruppen bestående av:

en variabel lett ( $V_L$ )-kjede omfattende en komplementbestemmende (CDR)1 som  
har aminosyresekvensen RASESVDNYGISFMH (SEQ ID NO: 10 ; 11 E12-VL-

CDR1), KSSQSLNSGNQKNYLA (SEQ ID NO: 11; 19D07-VL-CDR1) eller KASQSVSFAGTGLMH (SEQ ID NO: 12 ;34D03-VL-CDR1);  
 en variabel lettkjede-CDR2 som har aminosyresekvensen RASNLES (SEQ ID NO: 13; 11E12-VL-CDR2), GASTRES (SEQ ID NO: 14; 19D07-VL-CDR2) eller  
 5 RASNLEA (SEQ ID NO: 15; 34D03-VL-CDR2);  
 en variabel lettkjede-CDR3 som har aminosyresekvensen QQSNKDPLT (SEQ ID NO: 16; 11E12-VL-CDR3), QNDYSYPYT (SEQ ID NO: 17; 19D07-VL-CDR3) eller QQSREYPWT (SEQ ID NO: 18 ; 34D03-VL-CDR3); og  
 en variant derav som har én eller flere konservative aminosyresubstitusjoner i  
 10 minst én av CDR1, CDR2 eller CDR3.

**13.** Vektor omfattende nukleinsyren ifølge krav 12.

15 **14.** Fremgangsmåte for produksjon av en antistoff omfattende dyrking av vertscellen ifølge krav 11 under betingelser som resulterer i produksjon av antistoffet, og isolering av antistoffet fra vertscellen eller vertscellens dyrkningsmedium.

20 **15.** Antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse i terapi.

**16.** Antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse i behandling av en tilstand eller lidelse valgt fra en pruritisk tilstand eller en allergisk tilstand, hvori behandlingen omfatter administrering av en terapeutisk  
 25 virkningsfull mengde av et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.

**17.** Antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge krav 16, hvori den pruritiske tilstanden er valgt fra gruppen bestående av atopisk dermatitt, eksem, psoriasis, sklerodermi og pruritt.

30 **18.** Antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge krav 17, hvori den pruritiske tilstanden er atopisk dermatitt.

**19.** Antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge  
 35 krav 18, hvori den pruritiske tilstanden er **karakterisert ved** kløe.

**20.** Antistoffet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge krav 16, hvori den allergiske tilstanden er valgt fra gruppen bestående av allergisk dermatitt, sommereksem, urtikaria, trangbrystethet, inflammatorisk luftveissykdom, tilbakevendende luftveisobstruksjon, hyperresponsivitet i luftveiene, kronisk obstruktiv lungesykdom og inflammatoriske prosesser som følge av autoimmunitet.

**21.** Antistoff ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse i behandlingen av en hund med behov derav ved hemming av IL-31-aktivitet.

**22.** Antistoff ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 16 til 20, der den terapeutisk virkningsfulle mengde av antistoffet administreres i et doseringsområde fra 0,1–10 mg antistoff per kg kroppsvekt annenhver uke eller månedlig.

**23.** Antistoff for anvendelse ifølge hvilke som helst av krav 16 til 22, hvori antistoffet som betegnes heri som CAN34D03-65 administreres subkutant ved 1,0 mg/kg, hvori CAN34D03-65 er representert av SEQ ID NO:31 (VH) paret med SEQ ID NO: 25 (VL) på SEQ ID NO:42 (HC-65) og SEQ ID NO: 44 (LC-Kappa).

**24.** Fremgangsmåte for detektering eller kvantifisering av IL-31 i en prøve, der fremgangsmåten omfatter:

- (a) inkubering av en klinisk eller biologisk prøve inneholdende IL-31 i nærvær av et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9; og
- (b) detektering av antistoffet som er bundet til IL-31 i prøven.

**25.** Fremgangsmåten ifølge krav 24, hvori antistoffet er detekterbart merket.

**26.** Fremgangsmåten ifølge krav 25, hvori antistoffet er umerket og blir anvendt i kombinasjon med et andre antistoff som er detekterbart merket.

**27.** Antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, som spesifikt binder en region mellom aminosyrerester 95 og 125 av den hundeaktige IL-31-aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 32.

**28.** Antistoffet ifølge krav 27, hvori antistoffet spesifikt binder til en region mellom aminosyrerester 102 og 122 av den hundeaktige IL-31-sekvensen av SEQ ID NO: 32.