



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2773671 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/46 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01) C07K 16/32 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) G16B 5/00 (2019.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.11.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.09.15
(86)	European Application Nr.	12845801.5
(86)	European Filing Date	2012.11.02
(87)	The European Application's Publication Date	2014.09.10
(30)	Priority	2011.11.04, US, 201161556090 P 2011.11.08, US, 201161557262 P 2012.05.10, US, 201261645547 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	Zymeworks Inc., 540-1385 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada
(72)	Inventor	SPRETER VON KREUDENSTEIN, Thomas, 540-1385 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada DIXIT, Surjit Bhimarao, 540-1385 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada ESCOBAR-CABRERA, Eric, 540-1385 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada POON, David Kai Yuen, 540-1385 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada LARIO, Paula Irene, 540-1385 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6H 3V9, Canada
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark
(54)	Title	STABLE HETERODIMERIC ANTIBODY DESIGN WITH MUTATIONS IN THE FC DOMAIN
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/063348, WO-A1-2009/089004, US-B1- 7 951 917, WO-A1-2012/058768, WO-A1-2011/028952, MERCHANT, A.M. ET AL.: 'An efficient route to human bispecific IgG' NATURE BIOTECHNOLOGY vol. 16, no. 7, 16 July 1998, ISSN 10870156 pages 677 - 81, XP002141015 GUNASEKAKAN, K. ET AL.: 'Enhancing antibody Fc heterodimer formation through electrostatic steering effects: Applications to bispecific molecules and monovalent IgG' JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY vol. 285, no. 25, 19 June 2010, ISSN 00219258 pages 19637 - 46, XP055001947

ATWELL, S. ET AL.: 'Stable Heterodimers from Remodeling the Domain Interface of a Homodimer using a Phage Display Library' J. MOL. BIOL. vol. 270, 04 July 1997, ISSN 00222836 pages 26 - 35, XP000885572

DAVIS, J.H. ET AL.: 'SEEDbodies: fusion proteins based on strand-exchange engineered domain (SEED) CH3 heterodimers in an Fc analogue platform for asymmetric binders or immunofusions and bispecific antibodies' PROTEIN ENGINEERING, DESIGN & SELECTION vol. 23, no. 4, 04 February 2010, ISSN 1741-0134 pages 195 - 202, XP055018770

K. GUNASEKARAN ET AL: "Enhancing Antibody Fc Heterodimer Formation through Electrostatic Steering Effects: APPLICATIONS TO BISPECIFIC MOLECULES AND MONOVALENT IgG", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 285, no. 25, 18 June 2010 (2010-06-18), pages 19637-19646, XP055001947, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M110.117382

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 heteromultimer Fc-konstruksjon omfattende et modifisert heterodimerisk CH3-domene, det modifiserte heterodimeriske CH3-domenet omfattende:
 - 5 første modifisert CH3-domene polypeptid og et andre modifisert CH3-domene polypeptid;
 - hvor det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjoner ved posisjon L351, F405 og Y407, and det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter
 - 10 aminosyresubstitusjoner ved posisjon T366, K392 og T394 sammenlignet med CH3-domenet for den tungkjedete IgG1-sekvensen som oppgitt i tabell B,
 - hvor aminosyresubstitusjonen ved posisjon L351 er L351Y, aminosyresubstitusjonen ved posisjon F405 er F405A,
 - 15 aminosyresubstitusjonen ved posisjon Y407 er Y407V, aminosyresubstitusjonen ved posisjon T366 er T366I eller T366L, aminosyresubstitusjonen ved posisjon K392 er K392L eller K392M og aminosyresubstitusjonen ved posisjon T394 er T394W;
 - videre hvor minst ett av de første og andre modifiserte CH3-domene polypeptidene omfatter en T350V-substitusjon;
 - 20 videre hvor det heterodimeriske CH3-domenet har en smeltetemperatur (T_m) på minst 74 °C og en renhet på minst 95 %;
 - videre hvor den heterodimeriske Fc-konstruksjonen er basert på
 - 25 et humant type G-immunoglobulin 1 (IgG1); og
 - videre hvor nummereringen av aminosyrerestene er samsvar med EU-indeksen som oppgitt i Kabat.
2. Den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge krav 1, hvor:
 - 30 a) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon L351Y, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T366L, K392M og T394W; eller

- b) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon L351Y, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T366L, K392L og T394W; eller
- 5 b) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon L351Y, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T366I, K392M og T394W; eller
- 10 d) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon L351Y, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T366I, K392L og T394W.
3. Den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge krav 1 eller 2,
- 15 hvori det første og andre modifiserte CH3-domene polypeptidet hvert omfatter en T350V-substitusjon.
4. Den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori minst ett av det første og andre modifiserte CH3-
- 20 domene polypeptidet omfatter en aminosyresubstitusjon ved posisjon S400, fortrinnsvis S400Z, hvori Z er en positivt ladet aminosyre eller en negativt ladet aminosyre.
5. Den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge krav 4, hvori det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter en
- 25 aminosyresubstitusjon som er S400E eller S400R.
6. Den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge krav 4 eller 5, hvori minst ett av det første og andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter
- 30 en aminosyresubstitusjon ved posisjon N390, fortrinnsvis N390Z, hvori Z er en positivt ladet aminosyre eller en negativt ladet aminosyre.
7. Den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge krav 6, hvori det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter en

aminosyresubstitusjon som er S400E og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter en aminosyresubstitusjon som er N390R.

- 5 **8.** Den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori ett av de modifiserte CH3-domene polypeptidene omfatter aminosyresubstitusjon Q347R og det andre av de modifiserte CH3-domene polypeptidene omfatter aminosyresubstitusjon K360E.
- 10 **9.** Den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge krav 1, hvori:

 - 10 a) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, L351Y, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, T366L, K392M og T394W; eller
 - 15 b) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, L351Y, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, T366L, K392L og T394W; eller
 - 20 c) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, L351Y, S400R, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, T366L, K392M og T394W; eller
 - 25 d) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, L351Y, S400E, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, T366L, N390R, K392M og T394W; eller
 - 30 e) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, L351Y, S400E, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, L351Y, T366L, N390R, K392M og T394W; eller
 - f) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon Q347R, T350V, L351Y, S400E, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet

omfatter aminosyresubstitusjon T350V, K360E, T366L, N390R, K392M og T394W; eller

5 g) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, L351Y, S400R, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, T366L, N390D, K392M og T394W; eller

10 h) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, L351Y, S400R, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, T366L, N390E, K392M og T394W; eller

15 i) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, L351Y, S400E, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, T366L, N390R, K392L og T394W; eller
eller

20 j) det første modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon Y349C, T350V, L351Y, S400E, F405A og Y407V, og det andre modifiserte CH3-domene polypeptidet omfatter aminosyresubstitusjon T350V, S354C, T366L, N390R, K392M og T394W.

25 **10.** Den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori den heteromultimeriske Fc-konstruksjonen er et terapeutisk antistoff omfattende et variabelt domene eller fragment derav, hvori det variable domenet eller fragmentet derav spesifikt binder ved minst ett antigen.

30

11. Den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge krav 10, hvori det minst ene antistoffet er et kreftantistoff.

- 12.** Den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori den heteromultimeriske Fc-konstruksjonen er et bispesifikt antistoff eller et multispesifikt antistoff.
- 5 **13.** Den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori den heteromultimeriske Fc-konstruksjonen konjugeres til et terapeutisk middel.
- 10 **14.** Sammensetning omfattende den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13 og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.
- 15 **15.** Vertselle fra pattedyr omfattende nukleinsyre som koder for den isolerte heteromultimeriske Fc-konstruksjonen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12.
- 20 **16.** *In vitro*-fremgangsmåte for uttrykk av den isolerte heteromultimeren ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori det første og andre modifiserte CH3-domene polypeptidet kouttrykkes fra en enkelt celle, fortrinnsvis fra en pattedyr-celle.
- 25 **17.** Isolert heteromultimer Fc-konstruksjon ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 13, for anvendelse i behandling av en sykdom, lidelse eller infeksjon hos en pasient med behov derav.