



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2786762 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
C07K 16/44 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.30
(86)	European Application Nr.	14161122.8
(86)	European Filing Date	2009.12.17
(87)	The European Application's Publication Date	2014.10.08
(30)	Priority	2008.12.19, US, 139352 P 2009.02.27, US, 156035 P 2009.10.30, US, 256779 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
(73)	Proprietor	MacroGenics, Inc., 9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, USA
(72)	Inventor	Johnson, Leslie, S., 14411 Poplar Hill Road, Darnestown, MD 20874, USA Huang, Ling, 8210 Moreland Road, Bethesda, MD 20817, USA

(54)	Title	COVALENT DIABODIES AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A2-2006/113665 US-A1- 2007 004 909

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 diabodymolekyl som omfatter en første polypeptidkjede og en andre

polypeptidkjede, hvor polypeptidkjedene er kovalent bundet til hverandre, hvor:

I. Den første polypeptidkjeden omfatter, i den N-terminale til C-terminale retningen:

(i) et første domene som omfatter et bindingsområde av et lettkjedet variabelt domene av et første immunoglobulin (VL1) som er spesifikt for en epitop (1),

(ii) et andre domene som omfatter et bindingsområde av et tungkjede-variabelt domene av et andre immunoglobulin (VH2) som er spesifikt for en epitop (2), og

(iii) et positivt eller negativt ladet polypeptiddomene som spontant påtar seg en spiralformet konformasjon, hvor det positivt ladede polypeptiddomenet er en E-spiral-separator som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 299, og det negativt ladede polypeptiddomenet er en K-spiral-separator med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 300;

hvilket første domene og det andre domene er kovalent koblet slik at det første domenet og det andre domenet ikke assosierer sammen for å danne en epitop-(1)-bindingssted eller en epitop-(2)-bindingssted;

II. den andre polypeptidkjeden omfatter i den N-terminale til C-terminale retningen:

(i) et fjerde domene som omfatter et bindingsområde av et lettkjedet variabelt domene av det andre immunoglobulinet (VL2) som er spesifikt for epitopen (2),

(ii) et femte domene som omfatter et bindingsområde i et tungkjede-variabelt domene av det første immunoglobulinet (VH1) som er spesifikt for epitopen (1);

(iii) et positivt eller negativt ladet polypeptiddomene som spontant påtar seg en spiralformet konformasjon koblet til det femte domenet, hvor det positivt ladede polypeptiddomenet er en E-spiral-separator som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 299 og det negativt ladede polypeptiddomenet er en K-spiral-separator som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 300, hvor den første polypeptidkjede omfatter den første polypeptidkjeden, når den første polypeptidkjeden omfatter E-spiral-separatoren, eller når den første polypeptidkjeden omfatter K-spiral separatoren, den andre polypeptidkjeden omfatter E-spiral separatoren;

hvilket fjerde domene og det femte domenet er kovalent koblet slik at det fjerde domenet og det femte domenet ikke assosierer sammen for å danne epitop-(1)-bindingsstedet eller epitop-(2)-bindingsstedet;

hvor det første domenet og det femte domenet assosierer sammen for å danne et bindingssted (VL1)(VH1) som binder epitopen (1);

hvor det andre domenet og det fjerde domenet assosierer sammen for å danne et

bindingssted (VL2)(VH2) som binder epitopen (2).

2. Diabodymolekylet ifølge krav 1, hvor den første polypeptidkjeden i tillegg omfatter et tredje domene, hvor det tredje domenet er et Fc-domene, og hvor det tredje domenet er koblet til det ladede polypeptiddomenet, eller det tredje domenet er bundet til N-terminalen av det første domenet.

3. Diabodymolekylet ifølge krav 1 eller 2, hvor den andre polypeptidkjeden i tillegg omfatter et sjette domene, hvor det sjette domenet er et Fc-domene, og hvor det sjette domenet er koblet til det ladede polypeptiddomenet, eller det sjette domenet er koblet til N-terminalen av det fjerde domenet.

4. Diabodymolekylet ifølge krav 1 eller 2, hvor diabodymolekylet i tillegg omfatter en tredje polypeptidkjede og en fjerde polypeptidkjede, den tredje og fjerde polypeptidkjeden er kovalent bundet til hverandre, hvor:

III. den tredje polypeptidkjeden omfatter i den N-terminale til C-terminale retningen:

(i) et syvende domene omfattende et bindingsområde av et lettkjedet variabelt domene av et tredje immunoglobulin (VL3) spesifikt for en epitop (3),

(ii) et åttende domene som omfatter en bindingsregion av et tungkjede-variabelt domene av et fjerde immunoglobulin (VH4) spesifikt for en epitop (4),

(iii) et positivt eller negativt ladet polypeptiddomene som spontant påtar seg en spiralformet konformasjon, hvor det positivt ladede polypeptiddomenet er en E-spiral-separator som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 299, og det negativt ladede polypeptiddomenet er en K-spiral-separator med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 300, og

(iv) et niende domene hvor det niende domenet er et Fc-domene;

hvilket syvende domene og det åttende domenet er kovalent koblet slik at det syvende domene og det åttende domenet ikke assosierer sammen for å danne en epitop-(3)-bindingssted eller en epitop-(4)-bindingssted;

IV. den fjerde polypeptidkjeden omfatter i den N-terminale til C-terminale retningen:

(i) et tiende domene som omfatter et bindingsområde av et lettkjedet variabelt domene av det fjerde immunoglobulinet (VL4) som er spesifikt for epitopen (4),

(ii) et ellefte domene som omfatter et bindingsområde i et tungkjede-variabelt domene av det tredje immunoglobulinet (VH3) som er spesifikt for epitopen (3);

(iii) et positivt eller negativt ladet polypeptiddomene som spontant påtar seg en spiralformet konformasjon koblet til det ellefte domenet, hvor det positivt ladede polypeptiddomenet er en E-spiral-separator som har aminosyresekvensen av SEQ

ID NO: 299 og det negativt ladede polypeptidet domenet er en K-spiral-separator som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 300, hvor den tredje polypeptidkjeden omfatter E-spiral-separatoren, den fjerde polypeptidkjeden omfatter K-spiral-separatoren, eller når den tredje polypeptidkjeden omfatter K-spiral-separatoren, den fjerde polypeptidkjeden omfatter E-spiral-separatoren; hvilket tiende domene og ellefte domene er kovalent koblet slik at det tiende domenet og ellefte domenet ikke assosierer sammen for å danne epitop-(3)-bindingsstedet eller epitop-(4)-bindingsstedet; hvor det syvende domenet og det ellefte domenet assosierer sammen for å danne et bindingssted (VL3)(VH3) som binder epitopen (3); hvor det åttende domenet og det tiende domenet assosierer sammen for å danne et bindingssted (VL4)(VH4) som binder epitopen (4).

5. Diabodymolekylet ifølge krav 1, hvor den første polypeptidkjeden i tillegg omfatter:

(iv) en polypeptiddel av et protein som binder til et serumprotein, hvor polypeptiddelen er i stand til å binde til serumproteinet.

6. Diabodymolekylet ifølge krav 5, hvor den andre polypeptidkjeden i tillegg omfatter:

(iv) en polypeptiddel av et protein som binder til et serumprotein, hvor polypeptiddelen er i stand til å binde til serumproteinet.

7. Diabodymolekylet ifølge krav 5 eller 6, hvor proteinet som binder seg til et serumprotein, er et albuminbindende protein.

8. Diabodymolekylet ifølge krav 7, hvor det albuminbindende proteinet er streptokokk-protein G, og polypeptiddelen er et albuminbindende domene (ABD) av streptokokk-proteinet G.

9. Diabodymolekylet ifølge krav 8, hvor det albuminbindende domenet (ABD) av streptokokk-proteinet G er albuminbindende domene 3 (ABD3) av protein G av streptokokk-stamme G 148.

10. Diabodymolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, som har et domene som binder en epitop av CD16.

11. Diabodymolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, som har et T-celle-reseptor (TCR) bindende domene.

12. Diabodymolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, som har et domene som binder en epitop av CD79b og et domene som binder en epitop av CD32B.

13. Diabodymolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvor diabodymolekylet binder til et tumor-assosiert antigen.

14. Diabodymolekylet ifølge krav 13, hvor det tumor-assosierte antigenet er et brystkreft antigen, et eggstokkreft antigen, et prostata kreft antigen, et livmorhalskreft antigen, et pankreas-karsinom antigen, et lungekreft antigen, et blærekreft antigen, en tykktarmskreft antigen, et testikkelkreft antigen, et glioblastom kreft antigen, et antigen assosiert med en B-celle malignitet, et antigen assosiert med multiple myeloma, et antigen assosiert med ikke-Hodgkins lymfom, eller et antigen assosiert med kronisk lymfocytt-leukemi.

15. Diabodymolekylet ifølge krav 13, hvor det tumor-assosierte antigenet er A33; ADAM-9; ALCAM; B1; BAGE; beta-catenin; CA125; Carboxypeptidase M; CD5; CD19; CD20; CD22; CD23; CD25; CD27; CD28; CD32B; CD36; CD40; CD45; CD46; CD56; CD79a; CD79b; CD103; CD154; CDK4; CEA; CTLA4; Cytokeratin 8; EGF-R; en Ephrin-reseptor; erbB1; ErbB3-; ErbB4; GAGE-1; GAGE-2; GD2; GD3; GM2; gp100; HER-2 / neu; human papillomavirus-E6; human papillomavirus-E7; Integrin Alpha-V-Beta-6; JAM-3; KID3; KID31; KSA (17-1A); LUCA-2; MAGE-1; MAGE-3; MART; MUC-1; MUM-1; N-acetylglucosaminyltransferase; Oncostatin M (Oncostatin Receptor Beta); p15; PIPA; PSA; PSMA; RAAG10; ROR1; SART; sTn; TES7; TNF- α -reseptoren; TNF- β -reseptoren; TNF- γ -reseptoren; Transferrin-reseptoren eller VEGF-reseptoren.

16. Diabodymolekylet ifølge krav 15, hvor det tumor-assosierte antigenet er HER-2 / neu.

17. Farmasøytisk sammensetning omfattende diabodymolekylet ifølge hvilket som helst av de foregående krav og en farmasøytisk akseptabel bærer.