



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2794905 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12P 21/08 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.08.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.01
(86)	European Application Nr.	12860127.5
(86)	European Filing Date	2012.12.18
(87)	The European Application's Publication Date	2014.10.29
(30)	Priority	2011.12.20, US, 201161577956 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	MedImmune, LLC, One MedImmune Way, Gaithersburg, MD 20878, USA
(72)	Inventor	CHOWDHURY, Partha, S., c/o Medimmune LLCOne Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878, USA OGANESYAN, Vaheh, c/o Medimmune LLCOne Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878, USA MAZOR, Yariv, c/o Medimmune LLCOne Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878, USA DIMASI, Nazzareno, c/o Medimmune LLCOne Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **MODIFIED POLYPEPTIDES FOR BISPECIFIC ANTIBODY SCAFFOLDS**

(56) References
Cited: WO-A1-2011/090754
 WO-A1-2011/118739
 US-A1- 2010 256 340
 US-A1- 2012 009 621
 WO-A1-2011/117653
 WO-A2-2011/069104
 US-A1- 2008 269 466

US-A1- 2010 331 527

US-A1- 2010 226 925

WENG S LEONG ET AL: "A standardized conversion of IgG antibody to bispecific form with inversely altered affinities for Fc-receptors II and III", MOLECULAR IMMUNOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 48, no. 5, 23 November 2010 (2010-11-23), pages 760-768, XP028151143, ISSN: 0161-5890, DOI: 10.1016/J.MOLIMM.2010.11.019 [retrieved on 2010-12-13]

MULLER ET AL.: 'The first constant domain (CH1 and CL) of an antibody used as heterodimerization domain for bispecific miniantibodies' FEBS vol. 422, 1998, pages 259 - 264, XP004261818

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 humant bispesifikt IgG1 antistoff som omfatter:

5 (a) en modifisert tung kjede, hvor CH1-regionen av den modifiserte tunge kjeden omfatter

(i) en substitusjon av en nativ cystein til en ikke-cystein aminosyre, og

(ii) en substitusjon av en native ikke-cystein aminosyre til en cystein aminosyre; og

10 (b) en modifisert korresponderende lett kjede, hvor CL-regionen til den modifiserte lette kjeden omfatter

(i) en substitusjon av en nativ cystein til en ikke-cystein aminosyre, og

(ii) en substitusjon av en native ikke-cystein aminosyre til en cystein aminosyre; og

15 (c) en andre tung kjede og en andre korresponderende lett kjede, hvor den andre tunge kjeden og den andre korresponderende lette kjeden ikke omfatter en substitusjon av en native ikke-cystein aminosyre til en cystein aminosyre og ikke omfatter en substitusjon av en nativ cystein til en ikke-cystein aminosyre; og hvor den modifiserte tunge kjeden og den modifiserte korresponderende lette
20 kjeden er valgt fra gruppen som består av varianter

a. som omfatter et CH-domene hvor aminosyren ved posisjon 141 er substituert med cystein og cysteinet ved posisjon 220 er substituert med en ikke-cystein aminosyre; og et CL-domene hvor aminosyren ved posisjon 116 er substituert med cystein og cysteinet ved posisjon 214 er substituert
25 med en ikke-cystein aminosyre;

b. et CH-domene hvor aminosyren ved posisjon 168 er substituert med cystein og cysteinet ved posisjon 220 er substituert med en ikke-cystein aminosyre; og et CL-domene hvor aminosyren ved posisjon 164 er substituert med cystein og cysteinet ved posisjon 214 er substituert med en
30 ikke-cystein aminosyre;

c. et CH-domene hvor aminosyren ved posisjon 126 er substituert med cystein og cysteinet ved posisjon 220 er substituert med en ikke-cystein aminosyre; og et CL-domene hvor aminosyren ved posisjon 121 er substituert med cystein og cysteinet ved posisjon 214 er substituert med en
35 ikke-cystein aminosyre;

hvor nummereringen er i henhold til EU-indeksen.

2. Antistoffet ifølge krav 1, hvor,

(a) hver av de to lette kjedene omfatter et VL-domene og et CL-domene, hvor VL-domenene har forskjellige aminosyre sekvenser og CL-domenene har forskjellige aminosyre sekvenser; og/eller

(b) hver av de to tunge kjedene omfatter et VH-domene, et CH-domene og en Fc-region, hvor VH-domenene har forskjellige aminosyre sekvenser, CH-domenene har forskjellige aminosyre sekvenser, og Fc-regionene har forskjellige aminosyre sekvenser,

eventuelt hvor én lett kjede er en kappa lett kjede og én lett kjede er en lambda lett kjede.

3. Antistoffet ifølge krav 2, hvor de to tunge kjedene danner en heterodimer.

4. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor antistoffet spesifikt binder til to uavhengige antigener eller til to uavhengige epitoper på det samme antigenet.

5. Antistoffet ifølge kravene 2 til 4, hvor Fc-regionen omfatter en første tung kjede og en andre tung kjede og modifikasjonene til CH3-domenet til den første tunge kjeden og den andre tunge kjeden er valgt fra pardannelser som består av

(i) en T366Y modifikasjon til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og en Y407T modifikasjon til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(ii) en T366W modifikasjon til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og en Y407A modifikasjon til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(iii) en T394W modifikasjon til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og en F405A modifikasjon til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(iv) T366Y og F405A modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og T394W og Y407T modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(v) T366W og F405W modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og T394S og Y407A modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(vi) en F405W modifikasjon til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og en T394S modifikasjon til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(vii) en D399C modifikasjon til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og en K392C modifikasjon til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

5 (viii) en T366W modifikasjon til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og T366S, L368N og Y407V modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

10 (ix) T366W og D399C modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og T366S, L368N, K392C og Y407V modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(x) T366W og K392C modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og T366S, D399C, L368N og Y407V modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

15 (xi) S354C og T366W modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og Y349C, T366S, L368N og Y407V modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(xii) Y349C og T366W modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og S354C, T366S, L368A og Y407V modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

20 (xiii) E356C og T366W modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og Y349C, T366S, L368A og Y407V modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

25 (xiv) Y349C og T366W modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og E356C, T366S, L368N og Y407V modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(xv) E357C og T366W modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og Y349C, T366S, L368N og Y407V modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

30 (xvi) Y349C og T366W modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og E357C, T366S, L368A, Y407V modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(xvii) K370E, D399K og K439D modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden og D356K, E357K og K409D modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(xx) en K409D modifikasjon til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og en D399K modifikasjon til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(xxi) en K409E modifikasjon til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og en D399K modifikasjon til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

5 (xx) en K409E modifikasjon til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og en D399R modifikasjon til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(xxi) en K409D modifikasjon til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og en D399R modifikasjon til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

10 (xxii) en D399K modifikasjon til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og en E356K modifikasjon til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(xxv) D399K og E356K modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden og K409D og K392D modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(xxiv) D399K og E356K modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden og K409D og K439D modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

15 (xxv) D399K og E357K modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og K409D og K370D modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(xxvi) D399K, E356K og E357K modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og K409D, K392D og K370D modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

20 (xxvii) D399K og E357K modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden, og K409D og K392D modifikasjoner til CH3-domenet til den andre tunge kjeden;

(xxviii) K392D og K409D modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden og en D399K modifikasjon til CH3-domenet til den andre tunge kjeden; og

25 (xxix) K409D og K360D modifikasjoner til CH3-domenet til den første tunge kjeden og en D399K modifikasjon til CH3-domenet til den andre tunge kjeden,

hvor nummereringen er i henhold til EU-indeksen.

30 **6.** Antistoffet ifølge krav 5, hvor Fc-regionen av den ene eller den andre eller begge tung kjedene omfatter aminosyre substitusjonene H435R og Y436F som endrer protein A binding hvor nummereringen er i henhold til EU-indeksen.

7. Antistoffet ifølge krav 5 eller 6, hvor:

(a) den modifiserte tunge kjedens Fc-region omfatter aminosyre substitusjonen T366W, og den andre tunge kjedens Fc-region omfatter aminosyre substitusjonen Y407V, T366S og L368A; eller

(b) den modifiserte tunge kjedens Fc-region omfatter aminosyre substitusjonen Y407V, T366S and L368A, og den andre tunge kjedens Fc-region omfatter aminosyre substitusjonen T366W, og

hvor nummereringen er i henhold til EU-indeksen.

8. Antistoffet ifølge krav 7, hvor:

(a) den modifiserte tunge kjedens Fc-region ytterligere omfatter aminosyre substitusjonen S354C, og den andre tunge kjedens Fc-region ytterligere omfatter aminosyre substitusjonen Y349C; eller

(b) den modifiserte tunge kjedens Fc-region som ytterligere omfatter aminosyre substitusjonen Y349C, og den andre tunge kjedens Fc-region ytterligere omfatter aminosyre substitusjonen S354C, og

hvor nummereringen er i henhold til EU-indeksen.

9. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 8, som ytterligere omfatter M252Y, S254T og T256E modifikasjoner i Fc-regionen.

10. En sammensetning som omfatter antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående krav og en eksipiens.

11. En celle som omfatter

(a) en isolert nukleinsyre som omfatter en nukleotidsekvens som koder for det modifiserte korresponderende lett kjede polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 og en nukleotidsekvens som koder for det andre korresponderende lett kjede polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9; og

(b) en isolert nukleinsyre som omfatter en nukleotidsekvens som koder for det modifiserte tung kjede polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 og en nukleotidsekvens som koder for det andre tung kjede polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.

12. En fremgangsmåte for å uttrykke et antistoff som omfatter å kontakte en flerhet av celler i henhold til krav 11 for betingelser under hvilke polypeptidene blir uttrykket.