



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2890712 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.01
(86)	European Application Nr.	13756076.9
(86)	European Filing Date	2013.08.26
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.08
(30)	Priority	2012.08.29, EP, 12182181
(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	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Inventor	BOHRMANN, Bernd, Mohrhaldenstrasse 166b, 4125 Riehen, Sveits FRESKGARD, Per-Ola, Rainenweg 140, 4153 Reinach BL, Sveits MAIER, Peter, Amriswilstr. 7, 88400 Biberach an der Riss, Tyskland NIEWOEHNER, Jens, Leuthener Strasse 21A, 81476 München, Tyskland TISSOT-DAGUETTE, Alain, Fliederstr. 11, 82061 Neuried, Tyskland URICH, Eduard, Gundeldingerstrasse 103, 4053 Basel, Sveits
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **BLOOD BRAIN BARRIER SHUTTLE**

(56) References
Cited:

US-A1- 2010 256 338, WO-A1-2012/075037, US-A1- 2005 147 613
WO-A1-2007/068429, US-A1- 2010 081 796
BELL ROBERT D ET AL: "Breaching the blood-brain barrier for drug delivery.", NEURON 08
JAN 2014, vol. 81, no. 1, 8 January 2014 (2014-01-08), pages 1-3, ISSN: 1097-4199
NIEWOEHNER JENS ET AL: "Increased Brain Penetration and Potency of a Therapeutic
Antibody Using a Monovalent Molecular Shuttle", NEURON, CELL PRESS, US, vol. 81, no. 1, 8
January 2014 (2014-01-08), pages 49-60, XP028813101, ISSN: 0896-6273, DOI:
10.1016/J.NEURON.2013.10.061
KONTERMANN ROLAND E: "Dual targeting strategies with bispecific antibodies", MABS, vol. 4,
no. 2, March 2012 (2012-03), pages 182-197, XP002698995,

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. Blod-hjernebarriereskyttel som omfatter en hjerneeffektorenhet, et bindeledd og én enverdig bindingsenhet som binder til en transferrinreseptor, idet bindeleddet kobler effektorenheten til den enverdige bindingsenheten som binder til transferrinreseptoren, idet den enverdige bindingsenheten som binder til transferrinreseptoren omfatter én scFab rettet mot transferrinreseptoren som gjenkjenner en epitop i transferrinreseptoren som omfattes i aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 14, 15 eller 16 og idet hjerneeffektorenheten er valgt fra gruppen som består av legemidler mot nevrologiske sykdommer, nevrotrofiske faktorer og antistoffer rettet mot et hjernemål valgt fra gruppen som består av β -sekretase 1, A β , epidermal vekstfaktor, epidermal vekstfaktorreseptor 2, Tau, fosforylert Tau, apolipoprotein E4, alfasynuklein, oligomere fragmenter av alfasynuklein, CD20, huntingtin, prionprotein, leucinrik repeterende kinase 2, parkin, presenilin 2, gammasekretase, dødsreseptor 6, amyloidforløperprotein, p75-nevrotrofinreseptor og kaspase 6.
2. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 1, der hjerneeffektorenheten er valgt fra gruppen som består av proteiner, polypeptider og peptider.
3. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 2, der den enverdige bindingsenheten som binder til transferrinreseptoren omfatter ett scFab rettet mot transferrinreseptoren som gjenkjenner en epitop i transferrinreseptoren som omfattes i aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 14, 15 eller 16 kobles til den C-terminale enden av hjerneeffektorenheten med bindeleddet.
4. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 1 til 3, der hjerneeffektorenheten omfatter et full-lengde-antistoff rettet mot hjernemålet.
5. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 4, der full-lengde-antistoffet er et full-lengde-IgG.
6. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 5, som omfatter full-lengde-IgG-antistoffet som hjerneeffektorenhet, bindeleddet og ett scFab rettet mot transferrinreseptoren som gjenkjenner en epitop i transferrinreseptoren som omfattes i aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 14, 15 eller 16, der bindeleddet kobler scFab til den C-terminale enden av Fc-delen av én av de tunge kjedene av IgG-antistoffet.
7. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 4–6, der effektorenheten er et

full-lengde-antistoff rettet mot A β .

8. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 7, der antistoffet rettet mot A β omfatter (a) H-CDR1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 5, (b) H-CDR2 som omfatter aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 6, (c) H-CDR3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 7, (d) L-CDR1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 8, (e) L-CDR2 som omfatter aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 9, og (f) L-CDR3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 10.

9. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 8, der antistoffet rettet mot Abeta omfatter et V_H-domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 11 og et V_L-domene som omfatter aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 12.

10. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 4 til 6, der effektorenheten er et full-lengde-antistoff rettet mot fosforylert Tau.

11. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 4 til 6, der effektorenheten er et full-lengde-antistoff rettet mot alfasynuklein.

12. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 1 til 11, der bindeleddet er et peptidbindeledd.

13. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 12, der peptidbindeleddet er en aminosyresekvens med lengde på minst 20 aminosyrer.

14. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 13, der peptidbindeleddet er en aminosyresekvens med lengde på 25 til 50 aminosyrer.

15. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 1, der den enverdige bindingsenheten som binder til transferrinreseptoren omfatter en CH2-CH3 Ig-enhet og ett scFab rettet mot transferrinreseptoren som gjenkjenner en epitop i transferrinreseptoren som omfattes i aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 14, 15 eller 16, der scFab-et kobles til en C-terminal ende av CH2-CH3 Ig-enheten med et andre bindeledd.

16. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 15, som omfatter hjerneeffektorenheten, bindeleddet, CH2-CH3 Ig-domenet, det andre bindeleddet og ett scFab rettet mot transferrinreseptoren som gjenkjenner en epitop i transferrinreseptoren som omfattes i aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 14, 15 eller 16, der hjerneeffektorenheten kobles av det første bindeleddet til en N-terminal ende av CH2-CH3 Ig-domenet og scFab-et kobles til en C-terminal

ende av CH2-CH3 Ig domenet med det andre bindeleddet.

17. Blod-hjernebarriereskyttelen ifølge krav 15 eller 16, der CH2-CH3 Ig-enheten er en CH2-CH3 IgG-enhet.

18. Fusjonsprotein for å transportere en hjerneeffektorenhet over blodhjernebarrieren, idet fusjonsproteinet omfatter en CH2-CH3 Ig-enhet, et bindeledd og ett scFab rettet mot transferrinreseptoren som gjenkjenner en epitop i transferrinreseptoren som omfattes i aminosyresekvensen ifølge Seq. Id. No. 14, 15 eller 16, der scFab-et kobles til en C-terminal ende av CH2-CH3 Ig-enheten av bindeleddet og der hjerneeffektorenheten er valgt fra gruppen som består av legemidler mot nevrologiske sykdommer, nevrotrofiske faktorer og fragmenter av antistoffer rettet mot et hjernemål valgt fra gruppen som består av scFv, Fv, scFab, Fab, VHH, F(ab')₂ eller peptider rettet mot et hjernemål og der hjernemålet er valgt fra gruppen som består av β -sekretase 1, A β , epidermal vekstfaktor, epidermal vekstfaktorreseptor 2, Tau, fosforylert Tau, apolipoprotein E4, alfasynuklein, oligomere fragmenter av alfasynuklein, CD20, huntingtin, prionprotein, leucinrik repeterende kinase 2, parkin, presenilin 2, gammasekretase, dødsreseptor 6, amyloidforløperprotein, p75-nevrotrofinreseptor og kaspase 6.

19. Fusjonsproteinet for å transportere hjerneeffektorenheten over blod-hjernebarrieren ifølge krav 18, der bindeleddet er et peptidbindeledd.

20. Fusjonsproteinet ifølge krav 18 eller 19, der CH2-CH3 Ig-enheten er en CH2-CH3 IgG-enhet.

21. Konjugat som omfatter et fusjonsprotein for å transportere en hjerneeffektorenhet over blodhjernebarrieren ifølge krav 18 eller 19 og hjerneeffektorenheten koblet med et bindeledd til en N-terminal ende av CH2-CH3 Ig-enheten av fusjonsproteinet.

22. Konjugatet ifølge krav 21, der hjerneeffektorenheten er valgt fra gruppen som består av proteiner, polypeptider og peptider.

23. Konjugatet ifølge krav 22, der en C-terminal ende av effektorenheten kobles til den N-terminale enden av CH2-CH3 Ig-enheten med bindeleddet.