



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2895503 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/435 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.27
(86)	European Application Nr.	13767190.5
(86)	European Filing Date	2013.09.12
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.22
(30)	Priority	2012.09.13, US, 201261700697 P 2013.03.13, US, 201361780005 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	Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA
(72)	Inventor	CLOAD, Sharon, 100 Beaver Street, Waltham, MA 02453, USA ENGLE, Linda, 19 Randy Road, Framingham, MA 01701, USA LIPOVSEK, Dasa, 100 Beaver Street, Waltham, MA 02453, USA MADIREDDI, Malavi, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534, USA RAKESTRAW, Ginger, Chao, 65 Hall Avenue, Somerville, MA 02144, USA SWAIN, Joanna, 100 Beaver Street, Waltham, MA 02453, USA ZHAO, Wenjun, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534, USA WEI, Hui, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA YAMNIUK, Aaron, P., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA KOZHICH, Alexander, T., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA RAMAMURTHY, Vidhyashankar, Syngene International LimitedZ17, Concorde Silicon ValleyNeeladri Road, Electronic City, Bangalore, 560100, India CORBETT, Martin, J., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA KRYSTEK, Stanley, Richard, Jr., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

- (54) Title **FIBRONECTIN BASED SCAFFOLD DOMAIN PROTEINS THAT BIND TO MYOSTATIN**
- (56) References
Cited: WO-A1-2012/088006
WO-A1-2011/130354
WO-A1-01/64942
WO-A1-2010/070094
LIPOVSEK D: "Adnectins: engineered target-binding protein therapeutics", PROTEIN ENGINEERING DESIGN & SELECTION, vol. 24, no. 1-2, Sp. Iss. SI, January 2011 (2011-01), pages 3-9, XP002716999, ISSN: 1741-0126
EMANUEL STUART L ET AL: "A fibronectin scaffold approach to bispecific inhibitors of epidermal growth factor receptor and insulin-like growth factor-I receptor", MABS, vol. 3, no. 1, January 2011 (2011-01), pages 38-48, XP002716931, ISSN: 1942-0862

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. Polypeptid omfattende et fibronektin type III tiende (¹⁰Fn3)-domene hvor:
 - (i) polypeptidet binder myostatin med en K_D på mindre enn 500 nM; og
 - (ii) aminosyresekvensene til BC-, DE- og FG- løkkene til ¹⁰Fn3-domenet

5 omfatter aminosyresekvensene til henholdsvis SEKV. ID NR: 34, 39 og 75, hvor en løkke av BC-, DE- og FG-løkkene til ¹⁰Fn3-domenet har eventuelt en aminosyresubstitusjon i forhold til henholdsvis BC-, DE- og FG-løkkene med SEKV. ID NR: 34, 39 og 75.

- 10 2. Polypeptid ifølge krav 1, hvor
 - (i) serinet i posisjon 3 i BC-løkken (SEKV. ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, D, F, H, I, K, L, N, Q, R, T, V, W, og Y;
 - (ii) leucinet i posisjon 4 i BC-løkken (SEKV. ID NR: 34) er substituert med en
 - 15 aminosyre valgt fra gruppen bestående av M og V;
 - (iii) prolinen i posisjon 5 i BC-løkken (SEKV. ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, D, E, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, og Y;
 - (vi) histidinet i stilling 6 i BC-løkken (SEKV. ID NR: 34) er substituert med en
 - 20 aminosyre valgt fra A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, og Y;
 - (vii) glutaminet i posisjon 7 i BC-løkken (SEKV. ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, R, S, T, V, W, og Y;
 - (viii) glycinet i posisjon 8 i BC-løkken (SEKV. ID NR: 34) er substituert med
 - 25 aminosyren S;
 - (ix) lysinet i posisjon 9 i BC-løkken (SEKV. ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, D, E, F, G, H, I, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, og Y;
 - (x) alaninet i posisjon 10 i BC-løkken (SEKV. ID NR: 34) er substituert med en
 - 30 aminosyre valgt fra gruppen bestående av C, G, L, M, S, og T; eller
 - (xi) asparaginet i posisjon 11 i BC-løkken (SEKV. ID NR: 34) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, F, H, P, Q, R, S, og Y.

3. Polypeptid ifølge krav 1, hvor valinet i posisjon 5 i DE-løkken (SEKV. ID NR: 39) er
- 35 substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, D, E, F, I, K, L, M, N, Q, S, og T.

4. Polypeptid ifølge krav 1, hvor:

(i) valinet i posisjon 2 i FG-løkken (SEKV. ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, F, I, L, M, Q, T, W, og Y;

(iii) treoninet i posisjon 3 i FG-løkken (SEKV. ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, V, W, og Y;

(iv) aspartinsyren i posisjon 4 i FG-løkken (SEKV. ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, og Y;

(v) treoninet i posisjon 5 i FG-løkken (SEKV. ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, V, W, og Y;

(vi) glysinen i posisjon 6 i FG-løkken (SEKV. ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, D, E, F, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, og Y;

(vii) tyrosinet i posisjon 7 i FG-løkken (SEKV. ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, F, H, I, L, M, N, P, S, T, V, og W;

(viii) leucinet i posisjon 8 i FG-løkken (SEKV. ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, E, F, H, I, K, M, N, Q, R, S, T, V, W, og Y;

(ix) lysinet i posisjon 9 i FG-løkken (SEKV. ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, D, E, F, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, og Y;

(x) tyrosinet i posisjon 10 i FG-løkken (SEKV. ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av F eller W; eller

(xi) tyrosinet i posisjon 11 i FG-løkken (SEKV. ID NR: 75) er substituert med en aminosyre valgt fra gruppen bestående av A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, eller W.

5. Polypeptid ifølge krav 1, hvor BC-, DE- og FG-løkkene omfatter aminosyre-sekvensene angitt i henholdsvis SEKV. ID NR: 34, 39 og 75.

6. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som er minst 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% eller

100% identisk med ikke-BC-, ikke-DE-, og ikke-FG-løkkeregionene til SEKV. ID NR: 331, 273, 281, eller 118.

5 7. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor polypeptidet omfatter en aminosyresekvens som er minst 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%, eller 100% identisk med et hvilket som helst av SEKV. ID NR: 331, 273, 281, eller 118.

10 8. Polypeptid ifølge krav 7, hvor polypeptidet omfatter aminosyresekvensen til SEKV. ID NR: 331.

9. Polypeptid ifølge krav 7, hvor polypeptidet omfatter aminosyresekvensen til SEKV. ID NR: 273.

15 10. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor polypeptidet binder til en region inne i aminosyrene 56-66 til SEKV. ID NR: 3.

11. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor polypeptidet binder til en region inne i aminosyrene 85-101 og 56-66 til SEKV. ID NR: 3.

20 12. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor polypeptidet ikke konkurrerer om binding til myostatin med ActRIIB og/eller polypeptidet konkurrerer om binding til myostatin med ALK4 og/eller ALK5.

25 13. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, videre omfattende en eller flere farmakokinetiske (PK)-grupper valgt fra gruppen bestående av polyetylen-glykol, sialinsyre, Fc, Fc-fragment, transferrin, serumalbumin, et serumalbumin-bindende protein, og et serumimmunglobulinbindende protein.

30 14. Farmasøytisk sammensetning omfattende et polypeptid ifølge hvilket som helst av de foregående krav, og en bærer.

15. Isolert nukleinsyremolekyl som koder for polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 1-13.

35 16. Celle omfattende en nukleinsyre ifølge krav 15.

17. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13 eller sammensetningen ifølge krav 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en muskulær, nevrologisk eller metabolsk lidelse som er forbundet med muskelsvinn og/eller muskelatrofi, eller en bende degenerativ lidelse.

5

18. Polypeptid eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 17, hvor administrering av polypeptidet til individet resulterer i minst en av følgende biologiske effekter:

- (a) en økning i muskelmasse eller volum;
- (b) en økning i antall muskelceller;
- 10 (c) en økning i størrelsen på muskelceller; og
- (d) en økning i muskelstyrke.

19. Polypeptid eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 17 eller 18, hvor individet har en myopati eller nevropati.

15

20. Polypeptid eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 17-19, hvor individet har en muskeldystrofi.

21. Polypeptid eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 20, hvor individet har Duchennes muskeldystrofi.

20

22. Polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13 eller sammensetning ifølge krav 14 for anvendelse ved behandling av en metabolsk lidelse valgt fra fedme, diabetes mellitus type II, diabetestilknyttede lidelser, metabolsk syndrom og hyperglykemi.

25

23. Polypeptid eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 22, hvor administrering av polypeptidet til individet resulterer i minst en av følgende biologiske effekter:

- (a) en økning i insulinfølsomhet;
- 30 (b) en økning i glukoseopptak av celler i individet;
- (c) en reduksjon i blodsukkernivå; og
- (d) en reduksjon i kroppsfett.

24. Fremgangsmåte for å detektere eller måle myostatin i en prøve omfattende å bringe prøven i kontakt med polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, og detektere eller måle binding av polypeptidet til myostatin.

35