



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3002298 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/36 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2020.01.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.08.28
(86)	European Application Nr.	15189714.7
(86)	European Filing Date	2008.11.21
(87)	The European Application's Publication Date	2016.04.06
(30)	Priority	2007.11.21, US, 989523 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 ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
(73)	Proprietor	Oregon Health & Science University, 3181 SW Sam Jackson Park Road, Portland, OR 97239, USA Vanderbilt University, Office of Technology Transfer and Enterprise Development 305 Kirkland Hall, Nashville, TN 37240, USA
(72)	Inventor	GRUBER, Andras, 3500 SW Bridlemile Land, Portland, OR 97221, USA TUCKER, Erik, Ian, 1511 SW Park Avenue, Apt. 1307, Portland, OR 97201, USA HANSON, Stephen, Raymond, 16922 NW Hazelgrove Court, Beaverton, OR 97006, USA GAILANI, David, 2361 Wimbledon Circle, Franklin, TN 37069, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-FACTOR XI MONOCLONAL ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF
(56)	References Cited:	US-B1- 6 623 960 US-A1- 2006 057 140 GRUBER ANDRAS ET AL: "Factor XI-dependence of surface- and tissue factor-initiated thrombus propagation in primates.", BLOOD, vol. 102, no. 3, 1 August 2003 (2003-08-01), pages 953-955, XP002526372, ISSN: 0006-4971 HO DAVID H ET AL: "A binding site for heparin in the Apple 3 domain of factor XI", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 273, no. 26, 26 June 1998 (1998-06-26), pages 16382- 16390, ISSN: 0021-9258

SUN YUEHUI ET AL: "Identification of a factor IX binding site on the third apple domain of activated factor XI", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOCHEMICAL BIOLOGISTS, BIRMINGHAM, US, vol. 271, no. 46, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 29023-29028, XP002435764, ISSN: 0021-9258

RENNE THOMAS ET AL: "Characterization of the H-kininogen-binding site on factor XI. A comparison of factor XI and plasma prekallikrein", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 277, no. 7, 15 February 2002 (2002-02-15), pages 4892-4899, ISSN: 0021-9258

TUCKER ERIK I ET AL: "Prevention of vascular graft occlusion and thrombus-associated thrombin generation by inhibition of factor XI", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, UNITED STATES, vol. 113, no. 4, 22 January 2009 (2009-01-22), pages 936-944, XP009116109, ISSN: 1528-0020, DOI: 10.1182/BLOOD-2008-06-163675

ZHAO MINGMING ET AL: "Characterization of a heparin binding site on the heavy chain of factor XI", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 273, no. 47, 20 November 1998 (1998-11-20), pages 31153-31159, ISSN: 0021-9258

TUCKER ERIK I ET AL: "Inhibition of factor XI decreases thrombin production and prevents vascular occlusion in experimental thrombosis in primates", BLOOD, vol. 110, no. 11, Part 1, 16 November 2007 (2007-11-16), page 235A, XP009116108, & 49TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 08 -11, 2007 ISSN: 0006-4971

PEDICORD DONNA L ET AL: "Feedback activation of factor XI by thrombin does not occur in plasma", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 104, no. 31, July 2007 (2007-07), pages 12855-12860, ISSN: 0027-8424

LEE JAE KOO ET AL: "Development of an ELISA for the detection of the residues of the insecticide imidacloprid in agricultural and environmental samples", JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 49, no. 5, May 2001 (2001-05), pages 2159-2167, ISSN: 0021-8561

GRUBER ANDRAS ET AL: "Antithrombotic factor XI antibody inhibition of the intrinsic pathway", BLOOD, vol. 98, no. 11 Part 1, 16 November 2001 (2001-11-16), page 42a, XP009116110, & 43RD ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, PART 1; ORLANDO, FLORIDA, USA; DECEMBER 07-11, 2001 ISSN: 0006-4971

PUY CRISTINA ET AL: "The hemostatic role of factor XI", THROMBOSIS RESEARCH, vol. 141, no. Suppl. 2, May 2016 (2016-05) , pages S8-S11, ISSN: 0049-3848

MOHAMMED BASSEM M ET AL: "An update on factor XI structure and function", THROMBOSIS RESEARCH, vol. 161, January 2018 (2018-01), pages 94-105, ISSN: 0049-3848

OROSZ FERENC ET AL: "A simple method for the determination of dissociation constants by displacement ELISA.", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, vol. 270, no. 2, 15 December 2002 (2002-12-15), pages 155-162, ISSN: 0022-1759

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 monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav som spesifikt binder human koaguleringsfaktor XI (FXI) beskrevet i SEQ ID NO: 1, hvori antistoffet eller fragmentet inhiberer trombose uten å svekke hemostasen, og hvori antistoffet:

(i) omfatter et variabelt tungt (V_H) domene omfattende tre komplementær-bestemmende regioner (CDR-er), hvori de tre CDR-ene omfatter de tre CDR-sekvensene ifølge SEQ ID NO: 3 eller SEQ ID NO: 7, som bestemt ved å anvende Kabat-nummereringssystemet; og

et variabelt lett (V_L) domene omfattende tre CDR-er, hvori de tre CDR-ene omfatter de tre CDR-sekvensene ifølge SEQ ID NO: 5 eller SEQ ID NO: 9, som bestemt ved å anvende Kabat-nummereringssystemet; eller

(ii) kompetitivt inhiberer binding av et antistoff omfattende det variable tunge (V_H) domenet ifølge SEQ ID NO: 3 og det variable lette (V_L) domenet ifølge SEQ ID NO: 5 til humant FXI med minst 90 %, hvori kompetitiv inhibering bestemmes ved et konkurrerende enzymbundet immunosorbentassay (ELISA).

2. Det isolerte monoklonale antistoffet eller det antigenbindende fragment ifølge krav 1, hvori:

minst én av de tre CDR-ene til V_H -domenet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 eller SEQ ID NO: 12, eventuelt hvori de tre CDR-ene til V_H -domenet omfatter aminosyresekvensene ifølge SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 og SEQ ID NO: 12; og/eller

minst én av de tre CDR-ene til V_L -domenet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 eller SEQ ID NO: 15, eventuelt hvori de tre CDR-ene til V_L -domenet omfatter aminosyresekvensene ifølge SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 og SEQ ID NO: 15.

3. Det isolerte monoklonale antistoffet eller det antigenbindende fragmentet ifølge krav 1 eller krav 2, hvori:

aminosyresekvensen til V_H -domenet er minst 90 % identisk med SEQ ID NO: 3 eller SEQ ID NO: 7, eventuelt hvori aminosyresekvensen til V_H -domenet omfatter SEQ ID NO: 3 eller SEQ ID NO: 7; og/eller

aminosyresekvensen til V_L -domenet er minst 90 % identisk med SEQ ID NO: 5 eller SEQ ID NO: 9, eventuelt hvori aminosyresekvensen til V_L -domenet omfatter SEQ ID NO: 5 eller SEQ ID NO: 9.

- 5 **4.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle trombose assosiert med koagulopati hos et individ med behov for dette, der fremgangsmåten omfatter å administrere til individet en effektiv dose av antistoffet eller fragmentet, eventuelt hvori individet er et pattedyr, eventuelt et ikke-humant primat.
- 10 **5.** Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet for anvendelse ifølge krav 4, hvori individet er et menneske.
- 15 **6.** Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet for anvendelse ifølge krav 4 eller krav 5, hvori antistoffet eller fragmentet i fremgangsmåten administreres til individet i en enkeltdose på 0,01 mg/kg til 10 mg/kg, eventuelt i en enkeltdose på 2 mg/kg.
- 20 **7.** Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6, hvori koagulopati omfatter disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC).
- 25 **8.** Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6, hvori koagulopati omfatter akutt respiratorisk distress syndrom (ARDS).
- 30 **9.** Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet for anvendelse ifølge krav 7 eller krav 8, hvori individet har en infeksjon, eventuelt hvori infeksjonen er en virusinfeksjon.
- 35 **10.** Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet for anvendelse ifølge krav 7 eller krav 8, hvori individet har kreft.
- 11.** Isolert polynukleotid som koder for antistoffet eller det antigenbindende fragmentet ifølge et hvilket som helst kravene 1 til 3.
- 12.** Det isolerte polynukleotidet ifølge krav 11, omfattende en polynukleotidsekvens valgt fra gruppen bestående av:
a) en polynukleotidsekvens angitt i SEQ ID NO:2 eller 6;

b) en polynukleotidsekvens med minst 85 % sekvensidentitet med polynukleotidsekvensen angitt i SEQ ID NO:2 eller 6.

5 **13.** Det isolerte polynukleotidet ifølge krav 11, omfattende en polynukleotidsekvens valgt fra gruppen bestående av:

a) en polynukleotidsekvens angitt i SEQ ID NO:4 eller 8;

b) en polynukleotidsekvens med minst 85 % sekvensidentitet med polynukleotidsekvensen angitt i SEQ ID NO:4 eller 8.

10 **14.** Sammensetning eller vertscelle omfattende polynukleotidet ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13.

15. Vektor omfattende polynukleotidet ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13, eventuelt hvori polynukleotidet er operativt assosiert med en promotor.