



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3095795 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/18 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.12.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.10
(86)	European Application Nr.	16177656.2
(86)	European Filing Date	2015.03.06
(87)	The European Application's Publication Date	2016.11.23
(30)	Priority	2014.03.07, US, 201461949932 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
	Designated Validation States:	MA
(62)	Divided application	EP2970455, 2015.03.06
(73)	Proprietor	Alexion Pharmaceuticals, Inc., 121 Seaport Boulevard, Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	ANDRIEN, Bruce, A., Jr., 7 Finch Lane, Guildford, CT 06437, USA SHERIDAN, Douglas L, 33 Fenway Road, Brandford, CT 06405, USA TAMBURINI, Paul P, 80 Devonshire Way, Kensington, CT 06037, USA WANG, Yi, 19 Aldo Drive, Woodbridge, CT 06525, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-C5 ANTIBODIES HAVING IMPROVED PHARMACOKINETICS**

(56) References
Cited: WO-A2-2011/111007
 WO-A1-2010/151526
 IGAWA T ET AL: "Antibody recycling by engineered pH-dependent antigen binding improves the
duration of antigen neutralization", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING
GROUP, US, vol. 28, no. 11, 1 November 2010 (2010-11-01), pages 1203-1207, XP009153598,
ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT.1691
 ROTHER R P ET AL: "Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for
the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE

PUBLISHING GROUP, US, vol. 25, no. 11, 12 December 2007 (2007-12-12), pages 1256-1264, XP002553743, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT1344 [retrieved on 2007-11-07]

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 antistoff eller antigenbindende fragment derav, som:**

- (a) binder til human komplementkomponent C5;
- (b) hemmer spaltingen av C5 til fragmenter C5a og C5b; og
- 5 (c) omfatter: (i) en tung kjede CDR1 som omfatter den i SEQ ID NO:23 gjengitte aminosyresekvens, (ii) en tung kjede CDR2 som omfatter den i SEQ ID NO:19 gjengitte aminosyresekvens, (iii) en tung kjede CDR3 som omfatter den i SEQ ID NO:3 gjengitte aminosyresekvens, (iv) en lett kjede CDR1 som omfatter den i SEQ ID NO:4 gjengitte aminosyresekvens, (v) en lett kjede
- 10 CDR2 som omfatter den i SEQ ID NO:5 gjengitte aminosyresekvens, (vi) en lett kjede CDR3 som omfatter den i SEQ ID NO:6 gjengitte aminosyresekvens, og (vii) den i SEQ ID NO:13 gjengitte konstante region av den tunge kjede.

- 15 **2. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1, som omfatter et tung kjede-polypeptid som omfatter den i SEQ ID NO: 14 gjengitte aminosyresekvens, og et lett kjede-polypeptid som omfatter den i SEQ ID NO: 11 gjengitte aminosyresekvens.**

20 **3. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1 eller 2, hvor:**

- (i) antistoffet eller det antigenbindende fragment derav binder til humant C5 ved pH-verdi 7,4 og 25°C med en affinitetsdissosiasjonskonstant (K_D) som er i området $0,1 \text{ nM} \leq K_D \leq 1 \text{ nM}$;
- (ii) antistoffet eller det antigenbindende fragment derav binder til humant C5
- 25 ved pH-verdi 6,0 og 25°C med en $K_D \geq 10 \text{ nm}$; og/eller
- (iii) $[(K_D \text{ til antistoffet eller det antigenbindende fragment derav for humant C5 ved pH-verdi 6,0 og ved 25°C}) / (K_D \text{ til antistoffet eller det antigenbindende fragment derav for humant C5 ved pH 7,4 og ved 25°C})]$ er større enn 25; og/eller
- 30 (iv) antistoffet har en serum-halveringstid i mennesker på i det minste 40 dager.

4. Isolert antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor antistoffet fremstilles i en CHO-celle.

5. Isolert antistoff ifølge krav 4, hvor antistoffet ikke inneholder noen påvisbare sialinsyrerester.

6. Nukleinsyre som koder:

(i) tung kjede-polypeptidet av antistoffet eller det antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, og lett kjede-polypeptidet av antistoffet eller det antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5;

(ii) en variabel region av tung kjede, som omfatter en CDR1 som omfatter den i SEQ ID NO:23 gjengitte aminosyresekvens, en CDR2 som omfatter den i SEQ ID NO:19 gjengitte aminosyresekvens, og en CDR3 som omfatter den i SEQ ID NO:3 gjengitte aminosyresekvens, og en variabel region av lett kjede som omfatter en CDR1 som omfatter den i SEQ ID NO:4 gjengitte aminosyresekvens, en CDR2 som omfatter den i SEQ ID NO:5 gjengitte aminosyresekvens, og en CDR3 som omfatter den i SEQ ID NO:6 gjengitte aminosyresekvens; eller

(iii) en i SEQ ID NO: 12 gjengitt variabel region av en tung kjede, og en i SEQ ID NO:8 gjengitt variabel region av en lett kjede.

7. Vektor som omfatter nukleinsyren ifølge krav 6.

8. Vektor ifølge krav 7, som er en ekspresjonsvektor.

9. Celle som omfatter:

(i) vektoren ifølge krav 8; eller
(ii) en ekspresjonsvektor som koder tung kjede-polypeptidet av antistoffet eller det antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, og en ekspresjonsvektor som koder lett kjede-polypeptidet av antistoffet eller det antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3;

- (iii) en ekspresjonsvektor som koder en variabel region av tung kjede, som omfatter en CDR1 som omfatter den i SEQ ID NO:23 gjengitte aminosyresekvens, en CDR2 som omfatter den i SEQ ID NO:19 gjengitte aminosyresekvens, og en CDR3 som omfatter den i SEQ ID NO:3 gjengitte aminosyresekvens, og en ekspresjonsvektor som koder en variabel region av lett kjede som omfatter en CDR1 som omfatter den i SEQ ID NO:4 gjengitte aminosyresekvens, en CDR2 som omfatter den i SEQ ID NO:5 gjengitte aminosyresekvens, og en CDR3 som omfatter den i SEQ ID NO:6 gjengitte aminosyresekvens; eller
- (iv) en ekspresjonsvektor som koder en i SEQ ID NO: 12 gjengitt variabel region av den tunge kjede, og en ekspresjonsvektor som koder en i SEQ ID NO:8 gjengitt variabel region av en lett kjede.

10. Fremgangsmåte for produksjon av et antistoff eller antigenbindende fragment derav, idet fremgangsmåten omfatter å dyrke cellen ifølge krav 9 under betingelser og i et tidsrom som er tilstrekkelig til å tillate ekspresjon av cellen av antistoffet eller antigenbindende fragment kodet av nukleinsyren, og valgfritt som videre omfatter å isolere antistoffet eller antigenbindende fragment derav.

11. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer og antistoffet eller det antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5.

12. Terapeutisk sett som omfatter: (i) det isolerte antistoff eller antigenbindende fragment ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, og (ii) middel for avgivelse av antistoffet eller antigenbindende fragment derav til et menneske, hvor middelet valgfritt er en sprøyte.

13. Fremstillingsgjenstand som omfatter:

en beholder som omfatter en etikett; og

en sammensetning som omfatter: (i) det isolerte antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor etiketten indikerer at sammensetningen skal administreres til et

menneske som har, som mistenkes for å ha, eller som er i fare å utvikle, en komplementassosiert tilstand.

14. Antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en komplementassosiert tilstand.

15. Antistoff eller antigenbindende fragment derav eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 14, hvor den komplementassosierte tilstand velges fra gruppen bestående av leddgikt, antifosfolipidsyndrom, lupusnephrit, iskemisk reperfusjonsskade, atypisk hemolytisk uremisk syndrom, typisk hemolytisk uremisk syndrom, paroksysmal nokturn hemoglobinuri, DDD (dense deposit disease), Devics sykdom, multifokal motorisk nevropati, multippel sklerose, makuladegenerasjon, HELLP-syndrom, spontant tap av foster, trombotisk trombocytopen purpura, pauci-immun vaskulitt, epidermolysis bullosa, rekurrent tap av foster, traumatisk hjerneskade, myokarditt, en cerebrovaskulær sykdom, en perifer vaskulær sykdom, en renovaskulær sykdom, en mesenterial/enteral vaskulær lidelse, vaskulitt, Henoch-Schönleins purpura-nephrit, systemisk lupus erythematosus-assosiert vaskulitt, vaskulitt assosiert med leddgikt, immunkompleks vaskulitt, Takayashus sykdom, dilatert kardiomyopati, diabetisk angiopati, Kawasakis sykdom, venøs luftemboli, restenose etter stentplassering, rotasjonsaterektomi, perkutan transluminal koronar angioplastikk, myasthenia gravis, kuldeagglutinasjonssykdom, dermatomyositt, paroksysmal kald hemoglobinuri, antifosfolipidsyndrom, Basedows sykdom, aterosklerose, Alzheimers sykdom, systemisk inflammatorisk responssyndrom, septisk sjokk, ryggmargsskade, glomerulonefrit, transplantatavstøtning, Hashimotos tyreoditt, diabetes type 1, psoriasis, pemfigus, autoimmun hemolytisk anemi, idiopatisk trombocytopenisk purpura, Goodpastures syndrom, Degos sykdom og katastrofisk antifosfolipidsyndrom.