



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3126395 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.24
(86)	European Application Nr.	15741892.2
(86)	European Filing Date	2015.04.01
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.08
(30)	Priority	2014.04.02, EP, 14163165 2014.07.30, EP, 14179034
(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	SCHAEFER, Wolfgang, Tannhaeusering 190, 68199 Mannheim, Tyskland KLEIN, Christian, Chapfstrasse 26B, 8906 Bonstetten, Sveits IMHOF-JUNG, Sabine, Egenhofenstrasse 26B, 82152 Planegg, Tyskland KLOSTERMANN, Stefan, Kernbauernstrasse 8, 82061 Neuried, Tyskland MOLHOJ, Michael, Fachnerstrasse 7A, 80686 Muenchen, Tyskland REGULA, Joerg Thomas, Innerkoflerstrasse 17B, 81377 Muenchen, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **MULTISPECIFIC ANTIBODIES**

(56) References
Cited:

WO-A1-2013/174873
WO-A1-2013/150043
WO-A1-2014/081955
CHRISTIAN KLEIN ET AL: "Progress in overcoming the chain association issue in bispecific heterodimeric IgG antibodies", MABS, vol. 4, no. 6, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 653-663, XP055106060, ISSN: 1942-0862, DOI: 10.4161/mabs.21379
SEBASTIAN FENN ET AL: "Crystal Structure of an Anti-Ang2 CrossFab Demonstrates Complete Structural and Functional Integrity of the Variable Domain", PLOS ONE, vol. 8, no. 4, 1 April 2013 (2013-04-01), page e61953, XP055106055, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0061953

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. Multispesifikt antistoff av human IgG1-, human IgG2-, human IgG3- eller human IgG4-underklassen, som omfatter:

- a) en første lettkjede og en første tungkjede til et første antistoff som spesifikt binder til det første antigenet; og
 - b) en andre lettkjede og en andre tungkjede til et andre antistoff som spesifikt binder til et andre antigen, og hvori de variable domenene VL og VH i den andre lettkjeden og den andre tungkjeden til det andre antistoffet skiftes ut med hverandre; og
- hvori

i det konstante domenet CL til den første lettkjeden under a) substitueres aminosyren på posisjon 124 uavhengig med lysin (K) eller arginin (R) (nummerering i henhold til Kabat), og hvori i det konstante domenet CH1 til den første tungkjeden under a) substitueres aminosyren på posisjon 147 eller aminosyren på posisjon 213 uavhengig med glutaminsyre (E) eller asparaginsyre (D) (nummerering i henhold til Kabat EU-indeks).

2. Det multispesifikke antistoffet ifølge krav 1, hvori i det konstante domenet CL til den første lettkjeden under a) substitueres aminosyren på posisjon 124 uavhengig med lysin (K) eller arginin (R) (nummerering i henhold til Kabat), og hvori i det konstante domenet CH1 til den første tungkjeden under a) substitueres aminosyren på posisjon 147 uavhengig med glutaminsyre (E) eller asparaginsyre (D) (nummerering i henhold til Kabat EU-indeks).

3. Det multispesifikke antistoffet ifølge krav 1, hvori i det konstante domenet CL til den første lettkjeden under a) substitueres aminosyren på posisjon 124 uavhengig med lysin (K) eller arginin (R) (nummerering i henhold til Kabat), og hvori i det konstante domenet CH1 til den første tungkjeden under a) substitueres aminosyren på posisjon 213 uavhengig med glutaminsyre (E) eller asparaginsyre (D) (nummerering i henhold til Kabat EU-indeks).

4. Det multispesifikke antistoffet ifølge ett av kravene 1 til 3, hvori i det konstante domenet CL til den første lettkjeden under a) substitueres aminosyren på posisjon 124 uavhengig med lysin (K) eller arginin (R) (nummerering i henhold til Kabat), og aminosyren på posisjon 123 substitueres uavhengig med lysin (K) eller arginin (R) (nummerering i henhold til Kabat), og hvori i det konstante domenet CH1 til den første tungkjeden under a) substitueres aminosyren på posisjon 147 uavhengig med glutaminsyre (E) eller asparaginsyre (D) (nummerering i henhold til Kabat EU-indeks), og aminosyren på posisjon 213 substitueres uavhengig med glutaminsyre (E) eller asparaginsyre (D) (nummerering i henhold til Kabat EU-indeks).

5. Det multispesifikke antistoffet ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori i det konstante domenet CL til den første lettkjeden under a) substitueres aminosyren på posisjon 124 med lysin (K) (nummerering i henhold til Kabat) og aminosyren på posisjon 123 substitueres med lysin (K) (nummerering i henhold til Kabat), og hvori i det konstante domenet CH1 til den første tungkjeden under a) substitueres aminosyren på posisjon 147 med glutaminsyre (E) (nummerering i henhold til Kabat) og aminosyren på posisjon 213 substitueres med glutaminsyre (E) (nummerering i henhold til Kabat EU-indeks).

6. Antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at

et første CH3-domene til den første tungkjeden til antistoffet under a) og et andre CH3-domene til den andre tungkjeden til antistoffet under b) hver møtes ved en grenseflate som omfatter en opprinnelig grenseflate mellom antistoffets CH3-domener,

hvori grenseflaten endres for å fremme dannelsen av det multispesifikke antistoffet, hvori endringen er karakterisert ved at:

i) CH3-domenet til én tungkjede endres, slik at inne i den opprinnelige grenseflaten til den ene tungkjedens CH3-domene som møter den opprinnelige grenseflaten til den andre tungkjedens CH3-domene inne i det multispesifikke antistoffet,

erstattes en aminosyrerest med en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av arginin (R), fenylalanin (F), tyrosin (Y) og tryptofan (W), idet det derved genereres et protuberans inne i grenseflaten av den ene tungkjedens CH3-domene som kan posisjoneres i et hulrom inne i grenseflaten av den andre tungkjedens CH3-domene;

og

ii) den andre tungkjedens CH3-domene endres, slik at inne i den opprinnelige grenseflaten av den andre tungkjedens CH3-domene som møter den opprinnelige grenseflaten av den ene tungkjedens CH3-domene inne i det multispesifikke antistoffet, erstattes en aminosyrerest av en aminosyrerest valgt fra gruppen bestående av alanin (A), serin (S), treonin (T) og valin (V), idet det derved genereres et hulrom inne i grenseflaten av den andre tungkjedens CH3-domene inne i hvilken protuberans inne i grenseflaten av den ene tungkjedens CH3-domene kan posisjoneres.

7. Antistoffet ifølge krav 6, karakterisert ved at begge CH3-domener videre endres ved innføring av cystein (C) som aminosyre i de tilsvarende posisjonene til hvert CH3-domene, slik at det kan dannes en disulfidbro mellom begge CH3-domener.

8. Multispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som spesifikt binder seg til humant TWEAK og som spesifikt binder seg til human IL17, hvori

A) det multispesifikke antistoffet omfatter et variabelt domene til tungkjeden (VH) til SEQ ID NO:24, og et variabelt domene til lettkjeden (VL) til SEQ ID NO:25; og

B) det multispesifikke antistoffet omfatter et variabelt domene til tungkjeden (VH) til SEQ ID NO:26, og et variabelt domene til lettkjeden (VL) til SEQ ID NO:27.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av det multispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, som omfatter trinnene

- A) å omdanne en vertscelle med vektorer, som omfatter nukleinsyremolekyler som koder for
- a) den første lettkjeden og den første tungkjeden til det multispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9; og
- b) den andre lettkjeden og den andre tungkjeden til det multispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9;
- B) å dyrke vertscellen under forhold som tillater syntese av nevnte antistoffmolekyl; og
- C) å utvinne antistoffmolekylet fra kulturen.
10. Nukleinsyre som koder for aminosyresekvensene til et multispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8.
11. Ekspresjonsvektor som inneholder nukleinsyren ifølge krav 10, som er i stand til å uttrykke nukleinsyren i en vertscelle.
12. Farmasøytisk sammensetning som omfatter et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 og i det minste ett farmasøytisk akseptabel hjelpestoff.