



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3143042 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.11.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.10
(86)	European Application Nr.	15722211.8
(86)	European Filing Date	2015.05.13
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.22
(30)	Priority	2014.05.16, US, 201461994552 P 2014.06.18, US, 201461014015 P 2014.08.21, US, 201462040167 P 2014.09.08, US, 201462047560 P 2015.03.16, US, 201562133600 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
(73)	Proprietor	Ablynx N.V., Technologiepark 21, 9052 Ghent-Zwijnaarde, Belgia
(72)	Inventor	BUYSE, Marie-Ange, Burgemeester Edmond Ronsestraat 23, 9820 Merelbeke, Belgia BOUTTON, Carlo, Rijksweg 115, 8710 Wielsbeke, Belgia
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	IMMUNOGLOBULIN VARIABLE DOMAINS
(56)	References Cited:	WO-A2-2013/024059 WO-A2-2009/138494 WO-A1-2011/075861 WO-A2-2012/175741 SERGE MUYLDERMANS: "Single domain camel antibodies: current status", REVIEWS IN MOLECULAR BIOTECHNOLOGY, vol. 74, no. 4, 1 June 2001 (2001-06-01), pages 277-302, XP055277195, NL ISSN: 1389-0352, DOI: 10.1016/S1389-0352(01)00021-6 MUYLDERMANS S ET AL: "Recognition of antigens by single-domain antibody fragments: the superfluous luxury of paired domains", TRENDS IN BIOCHEMICAL SCIE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 26, no. 4, 1 April 2001 (2001-04-01), pages 230-235, XP004241851, ISSN: 0968-0004, DOI: 10.1016/S0968-0004(01)01790-X STEVEN SHERIFF ET AL: "Redefining the minimal antigen- binding fragment Heavy-chain

antibodies", NATURE STRUCT BIOL, vol. 3, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 733-736,
XP055569172,

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. Tung kjede immunglobulin enkelt variabelt domene (ISVD), hvor aminosyreresten i posisjon 89 er L og aminosyreresten i posisjon 11 er V, hvor aminosyrerestene/-posisjonene er indikert med nummereringen i henhold til Kabat.

2. Tung kjede ISVD i henhold til krav 1 som (i) inneholder en aminosyre i posisjon 110 som er valgt fra T, I, A, K eller Q; (ii) inneholder en aminosyre i posisjon 112 som er valgt fra S, F, K eller Q; og (iii) eventuelt inneholder en P14A eller A14P substitusjon og/eller en Q108L substitusjon.

3. Tung kjede ISVD i henhold til krav 2 som (i) inneholder en aminosyre i posisjon 110 som er valgt fra T, K eller Q; (ii) inneholder en aminosyre i posisjon 112 som er valgt fra S, K eller Q; og (iii) eventuelt inneholder en P14A eller A14P substitusjon og/eller en Q108L substitusjon.

4. Tung kjede ISVD i henhold til krav 3 som (i) inneholder en aminosyre i posisjon 110 som er T; (ii) inneholder en aminosyre i posisjon 112 som er valgt fra S; og (iii) eventuelt inneholder en P14A eller A14P substitusjon og/eller en Q108L substitusjon.

5. Tung kjede ISVD i henhold til krav 3 som (i) inneholder en aminosyre i posisjon 110 som er valgt fra K eller Q; (ii) inneholder en aminosyre i posisjon 112 som er S; og (iii) eventuelt inneholder en P14A eller A14P substitusjon og/eller en Q108L substitusjon.

6. Tung kjede ISVD i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor nevnte VH-domene inneholder en C-terminal forlengelse (X)_n, hvor n er 1 til 10, fortrinnsvis 1 til 5, slik som 1, 2, 3, 4 eller 5 (og fortrinnsvis 1 eller 2, slik som 1); og hver X er en (fortrinnsvis naturlig forekommende) aminosyrerest som er uavhengig valgt, og fortrinnsvis uavhengig valgt fra gruppen bestående av alanin (A), glycin (G), valin (V), leucin (L) eller isoleucin (I).

7. Tung kjede ISVD i henhold til krav 4 eller 6, henholdsvis, hvor den C-terminale enden er enten VTVSS (SEKV ID NR: 76) eller VTVSS(X)_n (SEKV ID NR: 77), henholdsvis, hvor X og n er som definert i krav 6.

8. Tung kjede ISVD i henhold til krav 1, hvor den C-terminale enden av VH-domenet er én av: VTVSS (SEKV ID NR: 76), VTVSS(X)_n (SEKV ID NR: 77), VTVKS (SEKV ID NR: 1), VTVKS(X)_n (SEKV ID NR: 21), VTVQS (SEKV ID NR: 2), VTVQS(X)_n (SEKV ID NR:

22), VKVSS (SEKV ID NR: 95), VKVSS(X)_n (SEKV ID NR: 97), VQVSS (SEKV ID NR: 96), VQVSS(X)_n (SEKV ID NR: 98), VZVZS (SEKV ID NR: 107, hvor hver aminosyrerest Z er uavhengig K eller Q) eller VZVZSX(n) (SEKV ID NR: 108, hvor hver aminosyrerest Z er uavhengig K eller Q), hvor n er 1 til 10, fortrinnsvis 1 til 5, slik som 1, 2, 3, 4 eller 5 (og
 5 fortrinnsvis 1 eller 2, slik som 1); og hver X er en (fortrinnsvis naturlig forekommende) aminosyrerest som er uavhengig valgt, og fortrinnsvis uavhengig valgt fra gruppen bestående av alanin (A), glycin (G), valin (V), leucin (L) eller isoleucin (I).

9. Tung kjede ISVD i henhold til krav 8, hvor den C-terminale enden av VH-domenet
 10 er én av VTVSS (SEKV ID NR: 76), VKVSS (SEKV ID NR: 95), VQVSS (SEKV ID NR: 96), VKVSS(X)_n (SEKV ID NR: 97) eller VQVSS(X)_n (SEKV ID NR: 98), hvor X og n er som definert i krav 8.

10. Tung kjede ISVD i henhold til krav 8 eller 9, hvor den C-terminale enden av VH-
 15 domenet er én av VTVSS (SEKV ID NR: 76) eller VTVSS(X)_n (SEKV ID NR: 77), hvor X og n er som definert i krav 8.

11. Tung kjede ISVD, hvor:

- aminosyreresten i posisjon 11 er V; og
- 20 - aminosyreresten i posisjon 14 er én av A eller P; og
- aminosyreresten i posisjon 41 er én av A eller P; og
- aminosyreresten i posisjon 89 er L; og
- aminosyreresten i posisjon 108 er én av Q eller L; og
- aminosyreresten i posisjon 110 er én av T, K eller Q; og
- 25 - aminosyreresten i posisjon 112 er én av S, K eller Q, hvor aminosyrerestene/posisjonene er indikert med nummereringen i henhold til Kabat.

12. Tung kjede ISVD i henhold til krav 11, hvor aminosyreresten i posisjon 110 er T.

30 **13.** Tung kjede ISVD i henhold til krav 11, hvor aminosyreresten i posisjon 110 er én av K eller Q.

14. Tung kjede ISVD i henhold til et hvilket som helst av kravene 11 til 13, hvor nevnte VH-domene inneholder en C-terminal forlengelse (X)_n, hvor n er 1 til 10,
 35 fortrinnsvis 1 til 5, slik som 1, 2, 3, 4 eller 5 (og fortrinnsvis 1 eller 2, slik som 1); og

hver X er en (fortrinnsvis naturlig forekommende) aminosyrerest som er uavhengig valgt, og fortrinnsvis uavhengig valgt fra gruppen bestående av alanin (A), glycin (G), valin (V), leucin (L) eller isoleucin (I).

5 **15.** Tung kjede ISVD i henhold til et hvilket som helst av de foregående kravene, som er et VHH-domene, humanisert VHH-domene eller kamelisert VH domene.

16. Tung kjede ISVD i henhold til et hvilket som helst av de foregående kravene, som kan spesifikt binde til humant serum albumin.

10

17. Tung kjede ISVD i henhold til krav 16, hvor aminosyreresten i posisjon 89 er L og aminosyreresten i posisjon 11 er V, som kan spesifikt binde til humant serum albumin, og hvilken tung kjede ISVD har minst 80 %, fortrinnsvis minst 85 %, mer fortrinnsvis minst 90 % slik som minst 95 % sekvensidentitet med minst én av Alb-1 (SEKV ID NR: 52 av
15 WO 2006/122787), Alb-8 (SEKV ID NR: 46) og/eller Alb-23 (SEKV ID NR: 61).

18. Tung kjede ISVD i henhold til krav 16 eller 17, som kan spesifikt binde til humant serum albumin, hvor tung kjede ISVD:

- CDR1 er aminosyresekvensen SFGMS (SEKV ID NR: 41);
- 20 - CDR2 er aminosyresekvensen SISGSGSDTLYADSVKG (SEKV ID NR: 42);
- CDR3 er aminosyresekvensen GGSLSR (SEKV ID NR: 43).

19. Bibliotek av tung kjede ISVDer i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 15.

25

20. Bibliotek av nukleinsyrerester som koder for tung kjede ISVDer i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 15.

21. Bibliotek i henhold til krav 20, som er et ekspresjonsbibliotek.

30

22. Bibliotek i henhold til et hvilket som helst av kravene 19 til 21, som er et syntetisk bibliotek.

23. Bibliotek i henhold til et hvilket som helst av kravene 19 til 22, som inneholder minst 100 forskjellige sekvenser, slik som minst 1000 forskjellige sekvenser, spesielt flere enn 10^5 forskjellige sekvenser, mer spesielt flere enn 10^6 forskjellige sekvenser, slik som 10^8 til 10^{10} eller flere forskjellige sekvenser.